

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 14 September 2000 (14.09.00) | |
| International application No. PCT/JP00/00454 | Applicant's or agent's file reference P00-01 |
| International filing date (day/month/year) 28 January 2000 (28.01.00) | Priority date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99) |
| Applicant YAMORI, Yukio et al | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

14 July 2000 (14.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer Henrik Nyberg |
| Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SAEGUSA, Eiji
Kitahama TNK Building
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045
JAPON

| | | |
|---|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 03 August 2000 (03.08.00) | | |
| Applicant's or agent's file reference P00-01 | | |
| IMPORTANT NOTICE | | |
| International application No. PCT/JP00/00454 | International filing date (day/month/year) 28 January 2000 (28.01.00) | Priority date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99) |
| Applicant SUNSTAR INC. et al | | |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

EP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 03 August 2000 (03.08.00) under No. WO 00/44370

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

| | |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 Form PCT/IB/308 (July 1996) | Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|---|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REPLACED BY
ART 34 ANDT

-14-

Examples of the hydroxy C₁ to C₅ alkyl group include hydroxymethyl, hydroxy ethyl, hydroxy n-propyl, hydroxy isopropyl, hydroxy n-butyl, hydroxy n-pentyl and like straight-chain or branched hydroxyalkyl groups.

5 Examples of the C₂ to C₅ alkenyl group include vinyl, isopropenyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-methylallyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl and like straight-chain or branched alkenyl groups.

10 Examples of the sugar residue include those of pentose, hexose and like monosaccharides and their derivatives (e.g., deoxysugar, amino sugar, uronic acid, sugar alcohol, etc.); disaccharides; and trisaccharides and the like. In the present specification, "sugar residue" is a group whose hydrogen atom of the hydroxyl group bonded to
15 the glycoside carbon atom at the reducing terminal of the sugar is removed.

Examples of the pentose include D-arabinose, L-arabinose, D-xylose, L-xylose, D-ribose, D-ribulose and the like.

20 Examples of the hexose include D-galactose, L-galactose, D-glucose, D-fructose, D-mannose, D-talose, L-sorbose, D-tagatose and the like.

Examples of the deoxysugar include the deoxysugar of the above-mentioned monosaccharides; and D-2-deoxyribose,
25 L-rhamnose, L-fucose and the like.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Examples of the amino sugar include the amino sugar of the above-mentioned monosaccharides; and N-acetylglucosamine, N-acetylgalactosamine, N-acetylneuramic acid and the like.

5 Examples of the uronic acid include glucuronic acid, mannuronic acid, galacturonic acid, iduronic acid and the like.

Examples of the sugar alcohol include D-glucitol, D-mannitol, ribitol, galactitol and the like.

10 Examples of the disaccharide include the disaccharides obtained by suitably combining the above-mentioned monosaccharides, such as sucrose, lactose, trehalose, maltose, cellobiose, xylobiose, melibiose, rutinose, vicianose, trehalosamine, chondrosine and the
15 like.

Examples of the trisaccharides include the trisaccharides obtained by suitably combining the above-mentioned monosaccharides, such as raffinose, maltotriose, cellotriose, manninotriose and the like.

20 In formula (1), n and m are each an integer from 0 to 5 and may be the same or different. Further, n A's and m B's may be the same or different.

The composition of the invention may contain a dimer, a trimer or like multimers, preferably dimer, trimer
25 or tetramer of the compounds represented by formula (1).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Examples of a dimer include α -viniferin; the dimer of resveratrol); examples of a trimer include ϵ -viniferin; the trimer of resveratrol); examples of a tetramer include hopeaphenol; the tetramer of resveratrol) and the like.

5

Shown below are the groups of preferable compounds among the compounds represented by formula (1) and their multimers.

(I) The compound in which both n and m are 0 [i.e., stilbene].

(II) The stilbene-type compounds in which n and m are the same or different and each is an integer from 0 to 5, and n A's and m B's are all hydroxyl groups (however, n and m are not 0 simultaneously.)

15 Specific examples include 4,4'-stilbenediol, 3,5-stilbenediol, resveratrol [i.e., 3,5,4'-stilbenetriol] and the like.

(III) The stilbene-type compounds in which n and m are the same or different and each is an integer from 0 to 5, and one of n A's and m B's is a sugar residue (however, n and m are not 0 simultaneously.)

20 Specific examples include rhaponticin (i.e., 4'-methoxy-3,3',5-stilbenetriol-3-glucoside), polydatin (i.e., piceid or 3,5,4'-stilbenetriol-5-glucoside), 3,4',5-stilbenetriol-4'-glucoside, 2,3,5,4'-stilbenetetraol-2-

25

THIS PAGE BLANK (USPTO)

same or different and each is an integer from 0 to 5, and at least one of the n A's and the m B's is an alkoxy group (however, n and m are not 0 simultaneously.)

Specific examples include 4-methoxystilbene,
5 2,5'-dimethoxy-4,4'-stilbenediol and the like.

(VIII) The stilbene-type compound in which the n A's and the m B's are all -OR¹ (however, n and m are not 0 simultaneously.).

(IX) The dimers or trimers of the above compounds (I) to
10 (VIII).

Specific examples include α -viniferin which is the dimer of resveratrol.

Among the above groups of the compounds, the stilbene-type compounds (II), (III) and (IV) are
15 preferable. More preferable are the stilbene-type compounds in which has substituents at positions 3, 5 and 4', the substituents being the same or different and each being a hydroxyl group, -OCOR² or a sugar residue, particularly preferable are resveratrol and polydatin.
20 Further, preferable multimers are ϵ -viniferin and α -viniferin.

When the composition of the invention is a food composition, the stilbene-type compound is preferably a compound represented by formula (VIII).

25.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The stilbene-type compound of the present invention can be synthesized in a conventional manner, for example, by Wittig reaction of a corresponding phosphonium salt with a corresponding aldehyde (cf. E. Reimann
5 "Tetrahedron Letters" 47, 4051 (1970)).

The stilbene-type compounds of the present invention can be also prepared by drying, extracting or purifying plants containing the above compound, or by processing these plants by other methods. In the present
10 invention, the resulting dried products, extracts and the like can be used as the compounds represented by formula (1) or their multimers. These dried products, extracts and the like used in the present invention are referred to as those "derived from plants".

15 For example, useful are plants which contain stilbene-type compounds of the invention in an amount of about 0.0001% by weight or higher when dried. Examples of such plants include the plants of the Polygonaceae family, the plants of the Vitaceae family, white hellebore
20 (Veratrum album), mulberry, peanut and the like.

In the present invention, the useful plants of the Polygonaceae family are not particularly limited insofar as they contain the stilbene-type compound of the invention, Chinese indigo plant (Polygonum tinctorium),
25 snakeweed (Polygonum bistorta), buckwheat (Fagopyrum

THIS PAGE BLANK (USPTO)

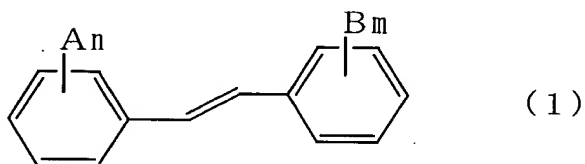
4. The composition according to claim 1, wherein the disease accompanied by a decrease in bone weight is any of climacteric diseases and post-climacteric diseases.
5. The composition according to claim 1, wherein the disease accompanied by a decrease in bone weight is osteoporosis.
6. The composition according to claim 1, wherein the disease accompanied by a decrease in bone weight is diseases accompanied by resorption of alveolar bone.
- 10 7. The composition according to claim 6 which is an oral composition.
8. The composition according to claim 1, wherein the compound represented by formula (1) and its multimers are derived from one or more members selected from the group
15 consisting of plants of the Polygonaceae family, plants of the Vitaceae family, white hellebore (Veratrum album), mulberry and peanut.
9. The composition according to claim 1, wherein the compound represented by formula (1) has substituents at at
20 least positions 3, 5 and 4', the substituents being the same or different and any of a hydroxyl group, a sugar residue and -OCOR² [R² is as defined in the above.].
10. The composition according to claim 1 which further contains one or more members selected from the group
25 consisting of vitamin C, vitamin D, vitamin K, related

THIS PAGE BLANK (USPTO)

compounds thereof, calcium and magnesium.

11. A method for preventing or treating diseases accompanied by a decrease in bone weight by taking or administering an effective amount of at least one member
5 selected from the compound represented by formula (1) and its multimers.

12. A preventive or therapeutic composition for hypertension and diseases resulting from hypertension, the composition containing, as an active component, at least
10 one member selected from the compound represented by formula (1)



[wherein A and B are the same or different, and each represents a halogen atom, an amino group, an amidino group,
15 an anilinoamide group, a mercapto group, a sulfonic acid group, a phosphate group, a carboxy group, a hydroxy C₁ to C₅ alkyl group, a sugar residue, -OR¹ (R¹ represents a hydrogen atom, a C₁ to C₅ alkyl group, a hydroxy C₁ to C₅ alkyl group or C₂ to C₅ alkenyl group.) or -OCOR² (R²
20 represents a C₁ to C₅ alkyl group, a hydroxy C₁ to C₅ alkyl group, a C₂ to C₅ alkenyl group.).
n and m are the same or different and each is an integer

THIS PAGE BLANK (USPTO)

from 0 to 5. There are n A's and m B's each of which may be the same or different.] and its multimers.

13. The composition according to claim 12 which is a pharmaceutical composition.

5 14. The composition according to claim 12 which is a food composition.

15. The composition according to claim 12, wherein the hypertension and diseases resulting from hypertension are climacteric and post-climacteric diseases.

10 16. The composition according to claim 12, wherein the hypertension and diseases resulting from hypertension is any of hypertension, arteriosclerosis, ischemic heart disease and cerebral apoplexy.

15 17. The composition according to claim 12, wherein the compound represented by formula (1) and its multimers are derived from one or more plants selected from the group consisting of the plants of the Polygonaceae family, plants of the Vitaceae family, white hellebore (Veratrum album), mulberry and peanut.

20 18. The composition according to claim 12, wherein the compound represented by formula (1) has substituents at at least positions 3, 5 and 4', the substituents being the same or different and any of a hydroxyl group, a sugar residue and -OCOR² [R² is as defined in the above.].

25 19. A method for preventing or treating hypertension and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Appendix A: AMENDMENT UNDER PCT ARTICLE 34

The applicant amended description and claims under PCT Article 34 on December 21, 2000. Attached hereto is an English text, which is translation of the specification and claims amended under PCT Article 34.

A) As to amendment of description, page 8 originally filed were amended by substitution. The substituted Japanese description corresponds to page 14, line 24 to page 16, line 14 of the English text.

- On page 16, line 1 of the English text, the terms "dimer" are amended to read the terms "trimer".

- On page 16, lines 2 and 3 of the English text, the terms "trimer" are amended to read the terms "dimer".

B) As to amendment of description, page 10 originally filed were amended by substitution. The substituted Japanese description corresponds to page 18, line 2 to page 19, line 22 of the English text.

- On page 18, line 12 of the English text, the term "dimer" is amended to read "trimer".

C) As to amendment of claims, claim 16 is amended by substitution of originally filed page 27. Other claims are not amended. The substituted Japanese description corresponds to page 48, line 18 to page 50, line 19 of the English text.

Please note that the applicant wishes to make an amendment as per the enclosed PCT Article 34 amendment. Thus, please take necessary procedure under your practice.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/890416

JC18 Rec'd PCT/PTO 27 JUL 2001

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, the below named translator, hereby declare that:

My name and post office address are as stated below:

That I am knowledgeable in the English language and in the language in which the below identified international application was filed, and that I believe the English translation of the international application No. PCT/JP00/00454 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Date

June 29, 2001

Full name of the translator

Yumi HIRANO

Signature of the translator



Post Office Address

Kitahama TNK Building 7-1, Dosho-machi

1-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045,

Japan

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 16 MAR 2001

WIPO

PCT

| | | |
|--|---|--------------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 P 0 0 - 0 1 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 0 4 5 4 | 国際出願日 (日.月.年) 2 8 . 0 1 . 0 0 | 優先日 (日.月.年) 2 9 . 0 1 . 9 9 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl ¹ A61K31/05, 31/075, 31/136, 31/155, 31/185, 31/192, 31/343, 31/70, 35/78, A61P19/10, 9/12, 19/08, 9/10, A23L1/30, 1/302, 1/303, 1/304 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) サンスター株式会社 | | |

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 3 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☒ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☒ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☒ 国際出願に対する意見

| | | |
|---|-----------------------------------|-------------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 1 4 . 0 7 . 0 0 | 国際予備審査報告を作成した日 0 5 . 0 3 . 0 1 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 | 4 C 9 4 5 5 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 | | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1-7, 9, 11-25 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 8, 10 ページ、 21. 12. 00 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 請求の範囲 第 1-15, 17-19 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 16 項、 21. 12. 00 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 図面 第 1-2 ~~ページ~~/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 11, 19

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 11, 19 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 11 及び 19 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 34条(4)(a)(i)及びPCT規則67(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 11, 19 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1乃至10に記載の組成物は、自体公知の化合物である一般式(1)で表されるスチルベン及びその誘導体の、骨重量の減少を伴う疾患の予防・治療の用途に関するものである。

一方、請求の12乃至18に記載の組成物は、同スチルベン及びその誘導体の、高血圧症及び高血圧症に起因する疾患の予防・治療の用途に関するものである。

そして、骨重量の減少を伴う疾患の予防・治療と、高血圧症及び高血圧症に起因する疾患の予防・治療とは、共通の薬理学的機序に基づくものではない。

したがって、請求の範囲1乃至10に記載の発明と、請求の範囲12乃至18に記載の発明の間には、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係があるとは認められず、請求の範囲1乃至10に記載の発明と、請求の範囲12乃至18に記載の発明とは、単一の一般的発明概念を形成しない2つの発明であると認められる。

(PCT規則13.2)

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☐ すべての部分

☒ 請求の範囲 1-10, 12-18 に関する部分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|----------------|-------|-------------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 | | 有 |
| | 請求の範囲 | 1-10, 12-18 | 無 |
| 進歩性 (IS) | 請求の範囲 | | 有 |
| | 請求の範囲 | 1-10, 12-18 | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-10, 12-18 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

この予備審査報告書においては、国際調査報告において引用された次の文献1乃至9を引用する。

- 文献1 : MIZUTANI, Kenichi et al, "Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells" Biochemical Biophysical Research Communication, Vol.253, No.3, (1998), pp.859-863
- 文献2 : INAMORI, Yoshihiko et al, "The coronary vasodilatory and hypotensive effects of 3,3',4,5'-tetrahydroxystilbene and its derivatives" Yakugaku Zasshi, Vol.104, No.7, (1984), pp.819-821
- 文献3 : BELGUENDOUZ, Leila et al, "Interaction of trans-resveratrol with plasma lipoproteins" Biochemical Pharmacology, Vol.55, No.6, (1998), pp.811-816
- 文献4 : SOLEAS, G. J. et al, "Resveratrol: a molecule whose time has come? and gone?" Clin. Biochem., Vol.30, No.2, (1997), pp.91-113
- 文献5 : GOLDBERG, D. M. et al, "Identification and assay of trihydroxystilbenes in wine and their biological properties" ACS Symp. Ser., Vol.661(Wine), (1997), pp.24-43
- 文献6 : KRISA, S. et al, "Production, isolation and biological activity of piceids (stilbenes) extracted from Vitis vinifera cell cultures" Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, Vol.136, No.1-2-3-4, (1997), pp.7-18
- 文献7 : JIN, Dadi et al, "Polydatin protects against endotoxin shock in rats" Zhonghua Chuangshang Zazhi, Vol.14, No.2, (1998), pp.e20-e24
- 文献8 : GERATZ, J. D. et al, "Inhibition of the amidase and kininogenase activities of pancreatic kallikrein by aromatic diamidines and an evaluation of diamidines for their in vivo use" Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., Vol.194, No.2, (1971), pp.359-370
- 文献9 : Xu, G. et al, "Inhibition of protein kinase C by stilbenoids" Yaoxue Xuebao, Vol.29, No.11, (1994), pp.818-822

(補充欄に続く)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

| 出願番号 特許番号 | 公知日 (日. 月. 年) | 出願日 (日. 月. 年) | 優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年) |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------------------|
| WO, 99/56737, A1 [EX] | 11. 11. 99 | 05. 05. 99 | 05. 05. 98 |

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

| 書面による開示以外の開示の種類 | 書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年) | 書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年) |
|-----------------|------------------------------|--|
|-----------------|------------------------------|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲 1 及び 1 2 に記載の一般式 (1) で表される化合物の「多量体」なるものには、具体的にどのような化合物までが含まれるのか不明瞭である。
なお、請求の範囲 1 乃至 8, 10, 及び 1 2 乃至 1 7 に記載の組成物のうち、有効成分が上記「多量体」である場合については、明細書第 8 頁第 1 7 乃至 2 2 行に具体的に化合物名が記載されている化合物に基づいて国際調査報告が作成されているので、その調査結果に基づいて当該見解書を作成した。

請求の範囲 1 6 には、レスベラトロール (Resveratrol) を含む一般式 (1) の化合物を有効成分とする動脈硬化の予防又は治療用組成物が記載されているが、国際調査報告において引用された文献である「WILSON, Ted et al, "Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits" Life Sciences, Vol. 59, No. 1, (1996), PL15-PL21」には、上記レスベラトロール (Resveratrol) が動脈硬化を却って促進することが記載されており、本願と矛盾する効果が示されている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

文献1には、本願の請求の範囲1記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものであるレスベラトロール (Resveratrol; 3,4',5'-trihydroxystilbene) が、骨芽細胞の増殖及び分化を促進する旨記載されている。したがって、本願の請求の範囲1乃至10記載の発明である骨重量の減少を伴う疾患の予防又は治療用組成物は、該文献1に記載されていると認められ新規性がない、あるいは、該文献1の記載から当該技術分野の専門家において自明である。

文献2には、本願の請求の範囲12記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものである3,3',4,5'-tetrahydroxystilbeneが、血圧降下作用を有する旨記載されている。したがって、本願の請求の範囲12乃至18記載の発明である高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防又は治療用組成物は、該文献2に記載されていると認められ新規性がない、あるいは、該文献2の記載から当該技術分野の専門家において自明である。

文献3乃至5には、本願の請求の範囲12記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものであるレスベラトロール (Resveratrol; 3,4',5'-trihydroxystilbene) が、本願において、高血圧に起因する疾患とされている動脈硬化に対する予防効果を有する旨記載されている。したがって、本願の請求の範囲12乃至18記載の発明である高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防又は治療用組成物は、該文献3乃至5に記載されていると認められ新規性がない、あるいは、該文献2の記載から当該技術分野の専門家において自明である。

文献6には、本願の請求の範囲12記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものであるスチルベン誘導体ピセイド (Piceid) が、本願において、高血圧に起因する疾患とされている動脈硬化に対する予防効果を有する旨記載されている。したがって本願の請求の範囲12乃至18記載の発明である高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防又は治療用組成物は、該文献6に記載されていると認められ新規性がない、あるいは、該文献2の記載から当該技術分野の専門家において自明である。

文献7には、本願の請求の範囲12記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものであるスチルベン誘導体ポリダチン (Polydatin) が、エンドトキシン・ショックに対する保護作用を有し、低血圧等が改善された旨記載されているが、当該技術的事項は、本願と直接的な関係はないものと認められる。あえて注記するならば、本願の高血圧症の予防又は治療と上記低血圧の改善は、相反する薬理効果である可能性がある。

文献8には、本願の請求の範囲12記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものであるスチルバミジン (stilbamidine) 等が、M & B4549化合物と同様な阻害活性を有し、そして、M & B4549化合物は、イヌへの静注投与において低血圧症をもたらした旨記載されていることから、これらの記載に鑑みれば、本願の請求の範囲12乃至18記載の発明である高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防又は治療用組成物は、当該技術分野の専門家において自明である。

文献9には、本願の請求の範囲1又は12記載の一般式(1)で表される化合物に包含されるものである植物に由来するスチルベンの単量体、二量体、三量体等が記載されている。上記文献1乃至6及び8に記載されたスチルベン誘導体に代えて、該文献9記載のものを有効成分として採用する程度のことは、当該技術分野の専門家において自明である。

本願の請求の範囲1乃至10並びに12乃至18記載の発明は、産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

リボース、L-ラムノース、L-フコースなどが挙げられる。

アミノ糖としては、上記したような単糖類のアミノ糖、例えば、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸などが挙げられる。

5 ウロン酸としては、例えば、グルクロン酸、マンヌロン酸、ガラクトン酸、イ
ズロン酸などが挙げられる。

糖アルコールとしては、D-グルシトール、D-マンニトール、リビトール、ガラクトトールなどが挙げられる。

二糖類としては、上記したような単糖類を適当に組み合わせて得られる二糖類、
例えば、スクロース、ラクトース、トレハロース、マルトース、セロビオース、キ
10 シロビオース、メリビオース、ルチノース、ピシアノース、トレハロサミン、コン
ドロシンなどが挙げられる。

三糖類としては、上記したような単糖類を適当に組み合わせて得られる三糖類、
例えば、ラフィノース、マルトトリオース、セロトリオース、マンニトリオース
などが挙げられる。

15 一般式(1)において、nとmは、0から5の整数を示すが、各々同一でも異な
っていてもよい。また、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なってもよい。

本発明組成物は、一般式(1)で表される化合物の二量体、三量体などの多量体、
好ましくは二～四量体を含有していてもよい。三量体としては、 α -ビニフェリン
(α -Viniferin；レスベラトロール(Resveratrol)の三量体)；二量体としては、 ϵ -ビ
20 ニフェリン(ϵ -Viniferin；レスベラトロール(Resveratrol)の二量体)；四量体とし
ては、ホペフェノール(Hopeaphenol；レスベラトロール(Resveratrol)の四量体)な
どが挙げられる。

以下に、一般式(1)で表される化合物およびその多量体の中で、好ましい化合
25 物群を示す。

(I) nおよびmが共に0である化合物[即ち、スチルベン(Stilbene)]。

(II) nおよびmが同一または異なって0～5の整数であり、n個のA及びm個の
Bが全て水酸基であるスチルベン系化合物(ただし、nおよびmは同時に0ではな
い。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

の少なくとも1つがアルコキシ基であるスチルベン系化合物（ただし、 n および m は同時に0ではない。）

具体例としては、4-メトキシスチルベン(4-methoxystilbene)、2,5'-ジメトキシ-4,4'-スチルベンジオール(2,5'-dimethoxy-4,4'-stilbenediol)などが挙げられる。

- 5 (VIII) n 個のA及び m 個のBがすべて $-OR^1$ であるスチルベン系化合物（ただし、 n および m は同時に0ではない。）。

(IX) 上記(I)~(VIII)の化合物の二量体又は三量体

具体例としては、レスベラトロールの三量体である α -ビニフェリンが挙げられる。

- 10 上記した化合物群の中でも、(II)、(III)及び(IV)のスチルベン系化合物が好ましく、これらに含まれる化合物の中でも、さらに3位、5位及び4'位が、同一または異なって水酸基、 $-OCOR^2$ または糖残基によって置換されているスチルベン系化合物が好ましく、特にレスベラトロール、ポリダティンが好ましい。また、多量体としては、 ϵ -ビニフェリン及び α -ビニフェリンが好ましい。
- 15 また、本発明組成物が食品組成物である場合は、スチルベン系化合物としては一般式(VIII)で表される化合物が好ましい。

- 本発明のスチルベン系化合物は、公知の方法に従って合成することができ、例えば、該当するフォスフォニウム塩と該当するアルデヒドのウィッティッヒ反応によ
- 20 って合成することができる(E. Reimann "Tetrahedron Letters" 47, 4051(1970)参照)。

- また、本発明のスチルベン系化合物は、該化合物を含有する植物を乾燥、抽出、精製などの処理をすることによって得ることもでき、本発明においては得られた乾燥物、抽出物などを一般式(1)で表される化合物又はその多量体として用いてもよい。本発明において、これら乾燥物、抽出物などを用いる場合を“植物由来”で
- 25 あるという。

かかる植物としては、例えば、乾燥物中に本発明のスチルベン系化合物を約0.0001重量%以上含有するような植物を用いることができ、このような植物としては、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑、落花生などが挙げられる。

本発明において用いるタデ科植物としては、本発明のスチルベン系化合物を含有

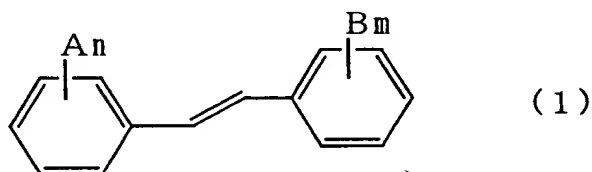
THIS PAGE BLANK (USPTO)

により置換されている化合物である請求項1に記載の組成物。

10. 更に、ビタミンC、ビタミンDおよびビタミンKおよびこれらの関連化合物、ならびにカルシウムおよびマグネシウムからなる群より選ばれる一種または二種以上を含有する請求項1に記載の組成物。

5 11. 上記一般式(1)で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効量摂取又は投与する、骨重量の減少を伴う疾患の予防又は治療方法。

12. 一般式(1)



10 [式中、A及びBは同一または異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、カルボキシ基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、糖残基、-OR¹ (R¹は、水素原子、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基またはC₂～C₅アルケニル基を示す。)又は-OCOR² (R²は、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、C₂～C₅アルケニル基を示す。)を示す。

15 nおよびmは、同一または異なって、0～5の整数を示し、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なってもよい。]で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する、高血圧症および高血圧に起因する疾患の予防または治療用組成物。

13. 該組成物が医薬組成物である請求項12に記載の組成物。

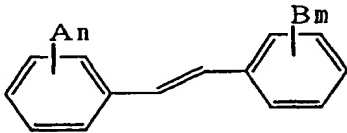
20 14. 該組成物が食品組成物である請求項12に記載の組成物。

15. 高血圧症および高血圧に起因する疾患が、更年期乃至更年期以降の疾患である請求項12に記載の組成物。

16. (補正後) 高血圧に起因する疾患が、動脈硬化、虚血性心疾患若しくは脳卒中である請求項12に記載の組成物。

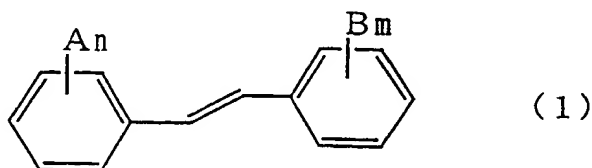
25 17. 一般式(1)で表される化合物およびその多量体が、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑および落花生からなる群より選ばれる一種または二種以

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|---|--|-------------|----------------------|----|---|----------------------|----|---|
| <p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/05, A61P 19/10, 9/12, A23L 1/30, A61K 31/075, 31/136, 31/155, 31/185, 31/192, 31/343, 31/70, 35/78, A61P 19/08, 9/10, A23L 1/302, 1/303, 1/304</p> | A1 | <p>(11) 国際公開番号 WO00/44370</p> <p>(43) 国際公開日 2000年8月3日(03.08.00)</p> | | | | | | | | |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00454</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月28日(28.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">特願平11/22882</td> <td style="width: 30%;">1999年1月29日(29.01.99)</td> <td style="width: 10%;">JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/65797</td> <td>1999年3月12日(12.03.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンスター株式会社(SUNSTAR INC.)(JP/JP) 〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</p> <p>家森幸男(YAMORI, Yukio)(JP/JP) 〒606-0817 京都府京都市左京区下鴨西林町20-306 Kyoto, (JP)</p> <p>池田克巳(IKEDA, Katsumi)(JP/JP) 〒606-0805 京都府京都市左京区下鴨森本町3 フォーレ藤田302 Kyoto, (JP)</p> <p>水谷健一(MIZUTANI, Kenichi)(JP/JP) 〒606-8391 京都府京都市左京区聖護院西町12 メゾン清水201 Kyoto, (JP)</p> <p>川井康弘(KAWAI, Yasuhiro)(JP/JP) 〒520-0867 滋賀県大津市太平2-15-4 Shiga, (JP)</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(74) 代理人 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table> | | | <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00454</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月28日(28.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">特願平11/22882</td> <td style="width: 30%;">1999年1月29日(29.01.99)</td> <td style="width: 10%;">JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/65797</td> <td>1999年3月12日(12.03.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンスター株式会社(SUNSTAR INC.)(JP/JP) 〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</p> <p>家森幸男(YAMORI, Yukio)(JP/JP) 〒606-0817 京都府京都市左京区下鴨西林町20-306 Kyoto, (JP)</p> <p>池田克巳(IKEDA, Katsumi)(JP/JP) 〒606-0805 京都府京都市左京区下鴨森本町3 フォーレ藤田302 Kyoto, (JP)</p> <p>水谷健一(MIZUTANI, Kenichi)(JP/JP) 〒606-8391 京都府京都市左京区聖護院西町12 メゾン清水201 Kyoto, (JP)</p> <p>川井康弘(KAWAI, Yasuhiro)(JP/JP) 〒520-0867 滋賀県大津市太平2-15-4 Shiga, (JP)</p> | 特願平11/22882 | 1999年1月29日(29.01.99) | JP | 特願平11/65797 | 1999年3月12日(12.03.99) | JP | <p>(74) 代理人 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00454</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月28日(28.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">特願平11/22882</td> <td style="width: 30%;">1999年1月29日(29.01.99)</td> <td style="width: 10%;">JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/65797</td> <td>1999年3月12日(12.03.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンスター株式会社(SUNSTAR INC.)(JP/JP) 〒569-1195 大阪府高槻市朝日町3番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ)</p> <p>家森幸男(YAMORI, Yukio)(JP/JP) 〒606-0817 京都府京都市左京区下鴨西林町20-306 Kyoto, (JP)</p> <p>池田克巳(IKEDA, Katsumi)(JP/JP) 〒606-0805 京都府京都市左京区下鴨森本町3 フォーレ藤田302 Kyoto, (JP)</p> <p>水谷健一(MIZUTANI, Kenichi)(JP/JP) 〒606-8391 京都府京都市左京区聖護院西町12 メゾン清水201 Kyoto, (JP)</p> <p>川井康弘(KAWAI, Yasuhiro)(JP/JP) 〒520-0867 滋賀県大津市太平2-15-4 Shiga, (JP)</p> | 特願平11/22882 | 1999年1月29日(29.01.99) | JP | 特願平11/65797 | 1999年3月12日(12.03.99) | JP | <p>(74) 代理人 三枝英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> | | | |
| 特願平11/22882 | 1999年1月29日(29.01.99) | JP | | | | | | | | |
| 特願平11/65797 | 1999年3月12日(12.03.99) | JP | | | | | | | | |
| <p>(54) Title: DRUGS, FOODS AND ORAL COMPOSITIONS CONTAINING STILBENE-TYPE COMPOUNDS</p> <p>(54) 発明の名称 スチルベン系化合物を含有する医薬、食品及び口腔用組成物</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <div style="position: absolute; left: 650px; top: 640px;">(1)</div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compositions for preventive or therapeutic use containing as the active ingredient at least one member selected from compounds represented by formula (1) and polymers thereof which are useful in preventing or treating diseases in association with osteopenia, hypertension or diseases caused by high blood pressure: wherein A and B are the same or different and each represents halogeno, amino, amidino, anilinoamido, mercapto, sulfonate, phosphate, carboxy, hydroxy(C₁₋₅ alkyl), a sugar residue, -OR¹ (wherein R¹ represents hydrogen, C₁₋₅ alkyl, hydroxy(C₁₋₅ alkyl) or -OCOR² (wherein R² represents C₁₋₅ alkyl, hydroxy(C₁₋₅ alkyl) or C₂₋₅ alkenyl); and n and m are the same or different and each represents an integer of 0 to 5, provided that nA's and mB's may be either the same or different.</p> | | | | | | | | | | |

(57)要約

本発明は、骨重量の減少を伴う疾患や高血圧症または高血圧に起因する疾患の予防または治療に有用な、一般式 (1)



〔式中、A及びBは同一または異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、カルボキシ基、ヒドロキシC₁~C₅アルキル基、糖残基、-OR¹ (R¹は、水素原子、C₁~C₅アルキル基、ヒドロキシC₁~C₅アルキル基またはC₂~C₅アルケニル基を示す。)又は-OCOR² (R²は、C₁~C₅アルキル基、ヒドロキシC₁~C₅アルキル基、C₂~C₅アルケニル基を示す。)を示す。

nおよびmは、同一または異なって、0~5の整数を示し、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なっているもよい。〕で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する、予防または治療用組成物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | DM | ドミニカ | KZ | カザフスタン | RU | ロシア |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア | LC | セントルシア | SD | スーダン |
| AL | アルバニア | EE | エストニア | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン |
| AM | アルメニア | ES | スペイン | LK | スリ・ランカ | SG | シンガポール |
| AT | オーストリア | FI | フィンランド | LR | リベリア | SI | スロヴェニア |
| AU | オーストラリア | FR | フランス | LS | レソト | SK | スロヴァキア |
| AZ | アゼルバイジャン | GA | ガボン | LT | リトアニア | SL | シエラ・レオネ |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国 | LU | ルクセンブルグ | SN | セネガル |
| BB | バルバドス | GD | グレナダ | LV | ラトヴィア | SZ | スワジランド |
| BE | ベルギー | GE | グルジア | MA | モロッコ | TD | チャード |
| BF | ブルキナ・ファソ | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴ |
| BG | ブルガリア | GM | ガンビア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BJ | ベナン | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BR | ブラジル | GR | ギリシャ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR | トルコ |
| BY | ベラルーシ | GW | ギニア・ビサウ | ML | マリ | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ | HR | クロアチア | MN | モンゴル | TZ | タンザニア |
| CF | 中央アフリカ | HU | ハンガリー | MR | モーリタニア | UA | ウクライナ |
| CG | コンゴ | ID | インドネシア | MW | マラウイ | UG | ウガンダ |
| CH | スイス | IE | アイルランド | MX | メキシコ | US | 米国 |
| CI | コートジボアール | IL | イスラエル | MZ | モザンビーク | UZ | ウズベキスタン |
| CM | カメルーン | IN | インド | NE | ニジェール | VN | ベトナム |
| CN | 中国 | IS | アイスランド | NL | オランダ | YU | ユーゴスラヴィア |
| CR | コスタ・リカ | IT | イタリア | NO | ノルウェー | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CU | キューバ | JP | 日本 | NZ | ニュージーランド | ZW | ジンバブエ |
| CY | キプロス | KE | ケニア | PL | ポーランド | | |
| CZ | チェッコ | KG | キルギスタン | PT | ポルトガル | | |
| DE | ドイツ | KP | 北朝鮮 | RO | ルーマニア | | |
| DK | デンマーク | KR | 韓国 | | | | |

明細書

スチルベン系化合物を含有する医薬、食品及び口腔用組成物

技術分野

- 5 本発明は、スチルベン系化合物を含有する各種組成物、具体的には、骨重量の減少を伴う疾患や高血圧症または高血圧に起因する疾患の予防または治療に有用な組成物に関する。

背景技術

- 10 骨組織は骨構成細胞と細胞間基質から構成されており、重量的には後者が主体を占めている。細胞間基質としては、膠原線維と無機成分が挙げられる。この骨組織においては、自身の形態変化や血中カルシウム濃度の恒常化を行なうため、常にリモデリングが生じている。通常成人でのリモデリングでは、骨吸収量と骨形成量が釣り合っているために、骨重量はほとんど変化しない。しかし、骨吸収量に見合うだけの骨形成量が得られない状態になると、骨粗鬆症に代表される骨重量の減少を伴う骨疾患を発症する。骨リモデリングの状態を考慮した要因で分類すると、(1)閉経早期の骨粗鬆症や甲状腺機能亢進症に代表される骨吸収機能の促進に伴う骨重量の減少；(2)老人性骨粗鬆症、糖尿病性骨粗鬆症に代表される骨吸収および骨形成機能の低下に伴う骨重量の低下；(3)骨吸収および骨形成機能は正常であるが、
- 15 結果として骨吸収量が骨形成量を上回ることに伴う骨重量の低下（例えば、カルシウムの摂取不足）：の3つに分けることができる。
- 20

このように、骨粗鬆症は、加齢と共にその発症率は増大し、しかも、閉経後の女性に急増する。

- 現在、骨重量の減少を伴う骨疾患の治療または予防として用いられている代表的な方法としては、(1)カルシウム／マグネシウムの補給；(2)カルシトニンの投与；(3)
- 25 運動療法の採用（特に高齢者を対象）；(4)活性型ビタミンDの投与（特に高齢者を対象）；(5)エストロゲン製剤の投与（特に閉経後の女性を対象）；(6)副甲状腺ホルモンの投与：などが挙げられ、通常は原因を考慮した上で、これらを組み合わせて実施される。

しかし、この中で、ホルモン製剤は、予防としては用いることはできない上に、治療に用いた場合でも副作用が発生するリスクが高いため、使用に際しては医師の厳重な管理下で行なう必要がある。また、ホルモン治療を併用しない他の方法では、十分な効果が得られていない。従って、副作用のリスクを伴わない治療または予防法の開発が望まれており、多くの提案がなされている。代表的なものとしては、吸収率の高いミネラル素材やその組合わせに着眼した提案（特開昭62-501843号、特開平6-500552号）、ミネラルの吸収率を向上させる成分とミネラルを併用する事に着眼した提案（特開平6-40922号、特開平6-70726号）、骨構成細胞の機能を向上させる物質に着眼した提案（特公平7-76235号、特開平2-303457号）などが挙げられる。

しかしながら、上記提案をもってしても骨重量の減少を伴う骨疾患の予防や治療を十分に行なう事が出来ず、さらに効果の高い提案が望まれている。

また、歯を支持し、歯に加わる外力を吸収する機能を持っている部分を歯周組織と呼び、歯肉、歯根膜、歯槽骨、セメント質から構成される。歯肉組織の退化や、歯槽骨の吸収を伴う疾患は、最終的には歯を永久に失うことになり、日常生活に大きな支障を与えるだけでなく、消化不良からくる栄養障害など、全身の健康状態に深刻な影響をもたらすことが知られてきている。この歯周組織において重要な歯槽骨の吸収を防ぐために様々な治療がなされているが、歯肉組織の退化や、歯槽骨の吸収に対して、さらなる予防あるいは改善が望まれている。

一方、死亡率の高い三大疾病のうち、脳血管疾患、心疾患は、高血圧疾患と極めて高い関係があるとされている。高血圧症の約80%を占める本態性高血圧は、自律神経やカテコールアミンおよびアンジオテンシンを中心とした体液性因子が複雑に関りあっている。また、高血圧の罹患度には明らかに性差があり、女性に比し男性の罹患度が高いことが知られている。また、更年期中50歳以降は、閉経にともない女性の罹患度が急増し、60歳を越えると男性とほぼ同率になることが認められている。

高血圧症は、血圧降下剤（医薬品）の投与によっても完全に治癒できないのが現状である。近年、食品化学の進歩とともに、様々な食品由来の生理活性物質が明らかになりつつある。これら食品由来の血圧降下剤は安全性および経済性に優れてい

ることから、高血圧および高血圧に起因する疾患の予防または治療のために長期間摂取するのに特に有用な素材であると考えられる。

一方、最近、スチルベン系化合物の1種であるレスベラトロールが、培養骨芽細胞株を用いた実験において、骨芽細胞の増殖促進作用、アルカリフォスファターゼ
5 活性促進作用及びプロリルヒドロキシラーゼ活性増加作用を有することが発見された（Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 253, No.3, pages 859 - 863, December 30, 1998）。

しかしながら、この報告は、単に骨芽細胞を用いたin vitroの実験であって、レスベラトロールを含むスチルベン系化合物が、複雑な生体系における骨重量の減少
10 を伴う疾患の治療又は予防に有効であることを明らかにしておらず、特に更年期乃至更年期以降の骨重量の減少を伴う疾患に有効であること、更には、高血圧症および高血圧に起因する疾患の治療又は予防に有用であることは全く知られていない。

発明の開示

15 本発明は、骨重量の減少を伴う疾患や高血圧症または高血圧に起因する疾患の予防または治療作用を有する各種組成物（医薬、食品、又は口腔用組成物）を提供することを目的とする。

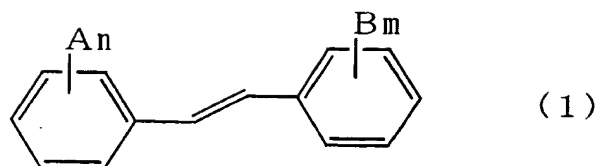
本発明者は、レスベラトロールを含む植物成分に含まれる生理活性物質について鋭意検討を重ねた。その結果、本発明者は、タデ科植物やブドウ科植物、バイケイ
20 ソウなどに多く含有されるスチルベン系化合物が、骨重量の減少を伴う疾患、及び高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防または治療作用を有することを見出した。

さらに、骨重量の減少を伴う疾患の予防及び治療効果については、スチルベン系化合物とカルシウム、マグネシウム、ビタミンC、ビタミンD及びビタミンKから
25 なる群から選ばれる少なくとも1種を併用することにより特に優れた相乗効果が得られることを見出した。

本発明はかかる知見に基づき完成されたものである。

即ち、本発明は、以下の発明を提供するものである。

本発明は、まず、一般式（1）



〔式中、A及びBは同一または異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、カルボキシ基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、糖残基、-OR¹（R¹は、水素原子、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基またはC₂～C₅アルケニル基を示す。）又は-OCOR²（R²は、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、C₂～C₅アルケニル基を示す。）を示す。

nおよびmは、同一または異なって、0～5の整数を示し、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なってもよい。〕で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する、骨重量の減少を伴う疾患の予防または治療用組成物を提供する。

具体的には、本発明は、該組成物が医薬組成物、又は食品組成物である上記記載の組成物を提供する。

また、本発明は、骨重量の減少を伴う疾患が、更年期乃至更年期以降の疾患である上記組成物を提供するものである。

より、具体的には、本発明は、骨重量の減少を伴う疾患が、骨粗鬆症である上記組成物、及び、歯槽骨の吸収（骨量の減少）を伴う疾患である上記組成物を提供するものである。

特に、本発明の疾患が、歯槽骨の吸収を伴う疾患である場合は、上記組成物は、口腔用組成物であってもよい。

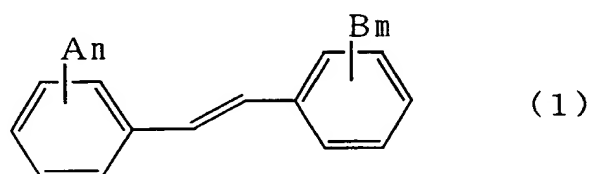
具体的には、本発明は、一般式（1）で表される化合物及びその多量体が、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑および落花生からなる群より選ばれる一種または二種以上の植物に由来する上記組成物を提供する。

また、本発明は、一般式（1）で表される化合物が、少なくとも3位、5位および4'位が、同一または異なって、水酸基、糖残基または-OCOR²〔R²は前記と同じ。〕により置換されている化合物である上記組成物を提供する。

本発明は、更に、ビタミンC、ビタミンDおよびビタミンKおよびこれらの関連化合物、ならびにカルシウムおよびマグネシウムからなる群より選ばれる一種または二種以上を含有する上記記載の組成物も提供する。

更に、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効量摂取又は投与する、骨重量の減少を伴う疾患の予防又は治療方法も提供する。

次に、本発明は、一般式(1)



[式中、A及びBは同一または異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、カルボキシ基、ヒドロキシC₁~C₅アルキル基、糖残基、-OR¹(R¹は、水素原子、C₁~C₅アルキル基、ヒドロキシC₁~C₅アルキル基またはC₂~C₅アルケニル基を示す。)又は-OCOR²(R²は、C₁~C₅アルキル基、ヒドロキシC₁~C₅アルキル基、C₂~C₅アルケニル基を示す。)を示す。

nおよびmは、同一または異なって、0~5の整数を示し、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なってもよい。]で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する、高血圧症および高血圧に起因する疾患の予防または治療用組成物を提供する。

具体的には、本発明は、該組成物が医薬組成物、又は食品組成物である上記記載の組成物を提供する。

また、本発明は、高血圧症および高血圧に起因する疾患が、更年期乃至更年期以降の疾患である上記記載の組成物を提供する。

また、本発明は、高血圧症および高血圧に起因する疾患が、高血圧症、又は動脈硬化、虚血性心疾患若しくは脳卒中である上記記載の組成物を提供するものである。

本発明は、一般式(1)で表される化合物及びその多量体が、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑および落花生からなる群より選ばれる一種または二種

以上の植物に由来する上記記載の組成物を提供する。

また、本発明は、一般式（１）で表される化合物が、少なくとも３位、５位および４'位が、同一または異なって、水酸基、糖残基または $-OCOR^2$ [R^2 は前記と同じ。]により置換されている化合物である上記組成物も提供する。

- 5 更に、本発明は、上記一般式（１）で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも１種を有効量摂取又は投与する、高血圧症および高血圧に起因する疾患の予防又は治療方法を提供する。

図面の簡単な説明

- 10 図１は、レスベラトロールの更年期状態における血圧上昇抑制作用を示す。
図２は、レスベラトロールの血圧上昇抑制作用を示す。

発明を実施するための最良の形態

- 15 一般式（１）で表される化合物及び／又はその多量体（本発明においてはこれらを“スチルベン系化合物”ということがある。）の少なくとも１種を含有する本発明組成物は、骨重量の減少を伴う疾患、例えば、骨粗鬆症や歯槽骨の吸収の予防または治療乃至改善に適用することができる。

- 20 また、上記スチルベン系化合物は、血圧を低下させる作用を有しているので、高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防または治療にも適用できる。さらには、一般式（１）で表される化合物及びその多量体からなる群から選ばれる少なくとも１種を含有する組成物は、血圧を低下させることにより予防ないし治療の効果が期待できる疾患にも適用することができる。従って、例えば、血圧を低下させることによる動脈硬化の予防ないし治療用の医薬または食品組成物；血圧を低下させることによる虚血性心疾患の予防ないし治療用の医薬または食品組成物；血圧を低下させることによる脳卒中の予防ないし治療用の医薬または食品組成物などを提供する
25 ことも可能である。

本発明の組成物は、更年期乃至更年期以降の上記疾患に適用することもできる。本発明において、「更年期」とは、女性の性成熟期から老年期への移行期を意味するものであり、具体的には閉経を中心とした前後数年（約４０歳～約５５歳頃）を

意味する。「更年期以降」とは、更年期以降の老年期と意味するものとする。したがって、本発明における「更年期乃至更年期以降」とは、性成熟期の終わりから老年期の範囲を意味し、具体的には、約40歳前後以上を意味する。また、本発明においては、更年期前、閉経前であっても、卵巣摘出手術をした女性、卵巣機能障害

5 を起こし、更年期状態になった場合も「更年期乃至更年期以降」に含まれるものとする。

本発明の一般式(1)における各基は、具体的には下記の通りである。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

- 10 $C_1 \sim C_5$ アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基が挙げられる。

- 15 ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシ n -プロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシ n -ブチル基、ヒドロキシ n -ペンチル基などの直鎖状または分岐状のヒドロキシアルキル基が挙げられる。

$C_2 \sim C_5$ アルケニル基としては、ビニル基、イソプロペニル基、アリル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチルアリル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基などの直鎖状または分岐状のアルケニル基が挙げられる。

- 20 糖残基としては、ペントース、ヘキソースなどの単糖類およびその誘導体(例えば、デオキシ糖、アミノ糖、ウロン酸、糖アルコールなど)；二糖類；三糖類などの糖の残基が挙げられる。本明細書において、「糖残基」とは、糖の還元末端のグリコシド炭素原子に結合した水酸基の水素原子がはずれた基である。

- 25 ペントースとしては、D-アラビノース、L-アラビノース、D-キシロース、L-キシロース、D-リボース、D-リブロースなどが例示できる。

ヘキソースとしては、例えばD-ガラクトース、L-ガラクトース、D-グルコース、D-フルクトース、D-マンノース、D-タロース、L-ソルボース、D-タガトースなどが挙げられる。

デオキシ糖としては、上記したような単糖類のデオキシ糖、例えばD-2-デオキシ

リボース、L-ラムノース、L-フコースなどが挙げられる。

アミノ糖としては、上記したような単糖類のアミノ糖、例えば、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸などが挙げられる。

5 ウロン酸としては、例えば、グルクロン酸、マンヌロン酸、ガラクトツロン酸、イズロン酸などが挙げられる。

糖アルコールとしては、D-グルシトール、D-マンニトール、リビトール、ガラクトチトールなどが挙げられる。

二糖類としては、上記したような単糖類を適当に組み合わせて得られる二糖類、例えば、スクロース、ラクトース、トレハロース、マルトース、セロビオース、キシロビオース、メリビオース、ルチノース、ビシアノース、トレハロサミン、コンドロシンなどが挙げられる。

10

三糖類としては、上記したような単糖類を適当に組み合わせて得られる三糖類、例えば、ラフィノース、マルトトリオース、セロトリオース、マンニノトリオースなどが挙げられる。

15 一般式(1)において、nとmは、0から5の整数を示すが、各々同一でも異なっていてよい。また、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なっていてよい。

本発明組成物は、一般式(1)で表される化合物の二量体、三量体などの多量体、好ましくは二～四量体を含有していてもよい。二量体としては、 α -ビニフェリン(α -Viniferin；レスベラトロール(Resveratrol)の二量体)；三量体としては、 ε -ビニフェリン(ε -Viniferin；レスベラトロール(Resveratrol)の三量体)；四量体としては、ホペフェノール(Hopeaphenol；レスベラトロール(Resveratrol)の四量体)などが挙げられる。

20

以下に、一般式(1)で表される化合物およびその多量体の中で、好ましい化合物群を示す。

25

(I) nおよびmが共に0である化合物[即ち、スチルベン(Stilbene)]。

(II) nおよびmが同一または異なって0～5の整数であり、n個のA及びm個のBが全て水酸基であるスチルベン系化合物(ただし、nおよびmは同時に0ではない。)

具体例としては、4,4'-スチルベンジオール (4,4'-stilbenediol)、3,5-スチルベンジオール(3,5-stilbenediol)、レスベラトロール(Resveratrol)[即ち、3,5,4'-スチルベントリオール(3,5,4'-stilbenetriol)]などが挙げられる。

- (III) n およびmが同一または異なって0～5の整数であり、n個のA及びm個の
5 Bのいずれか1つが糖残基であるスチルベン系化合物(ただし、nおよびmは同時に0ではない。)

具体的には、ラポンチシン(Rhaponticin)[即ち、4'-methoxy-3,3',5-stilbenetriol-3-glucoside]、ポリダティン(Polydatin) [即ち、パイシード(Piceid)又は3,5,4'-スチルベントリオール-5-グルコシド(3,5,4'-stilbenetriol-5-glucoside)]、3,4',5-スチルベント
10 リオール-4'-グルコシド(3,4',5-stilbenetriol-4'-glucoside)、2,3,5,4'-スチルベンテトラオール-2-グルコシド(2,3,5,4'-stilbenetetraol-2-glucoside)などが挙げられる。

- (IV) n およびmが同一または異なって0～5の整数であり、n個のA及びm個のBの中の3つの置換基が3位、5位、4'位に結合しているスチルベン系化合物(ただし、nとmの和は3以上である。)

- 15 具体例としては、レスベラトロール、ラポンチシン、ポリダティン、3,4',5-スチルベントリオール-4'-グルコシド、2,3,5,4'-スチルベンテトラオール-2-グルコシドなどが挙げられる。

- (V) n およびmが同一または異なって1～5であり、n個のA及びm個のBの中の2つの置換基が4位、4'位に結合しているスチルベン系化合物

- 20 具体例としては、スチルバミジン(Stilbamidine) [即ち、4,4'-ジアミジノスチルベン(4,4'-diamidinostilbene)]、4,4'-ジアミノスチルベン(4,4'-diaminostilbene)、4,4'-スチルベンジオール(4,4'-stilbenediol)などが挙げられる。

- (VI) n およびmが同一または異なって0～5の整数であり、n個のA及びm個のBの中の少なくとも1つがスルホン酸基又はカルボキシ基であるスチルベン系化
25 合物(ただし、nおよびmは同時に0ではない。)

具体例としては、4,4'-ジアミノ-2,2'-スチルベンジスルホン酸(4,4'-diamino-2,2'-stilbenedisulfonic acid)、2-カルボキシ-3,4'-スチルベンジオール(2-carboxy-3,4'-stilbenediol)などが挙げられる。

- (VII) n およびmが同一または異なって0～5であり、n個のA及びm個のBの中

の少なくとも1つがアルコキシ基であるスチルベン系化合物（ただし、 n および m は同時に0ではない。）

具体例としては、4-メトキシスチルベン(4-methoxystilbene)、2,5'-ジメトキシ-4,4'-スチルベンジオール(2,5'-dimethoxy-4,4'-stilbenediol)などが挙げられる。

- 5 (VIII) n 個のA及び m 個のBがすべて $-OR^1$ であるスチルベン系化合物（ただし、 n および m は同時に0ではない。）。

(IX) 上記(I)~(VIII)の化合物の二量体又は三量体

具体例としては、レスベラトロールの二量体である α -ビニフェリンが挙げられる。

- 10 上記した化合物群の中でも、(II)、(III)及び(IV)のスチルベン系化合物が好ましく、これらに含まれる化合物の中でも、さらに3位、5位及び4'位が、同一または異なって水酸基、 $-OCOR^2$ または糖残基によって置換されているスチルベン系化合物が好ましく、特にレスベラトロール、ポリダティンが好ましい。また、多量体としては、 ϵ -ビニフェリン及び α -ビニフェリンが好ましい。

- 15 また、本発明組成物が食品組成物である場合は、スチルベン系化合物としては一般式(VIII)で表される化合物が好ましい。

本発明のスチルベン系化合物は、公知の方法に従って合成することができ、例えば、該当するフォスフォニウム塩と該当するアルデヒドのウィッティッヒ反応によ

- 20 って合成することができる(E. Reimann "Tetrahedron Letters" 47, 4051(1970)参照)。

また、本発明のスチルベン系化合物は、該化合物を含有する植物を乾燥、抽出、精製などの処理をすることによって得ることもでき、本発明においては得られた乾燥物、抽出物などを一般式(1)で表される化合物又はその多量体として用いてもよい。本発明において、これら乾燥物、抽出物などを用いる場合を“植物由来”で

- 25 あるという。

かかる植物としては、例えば、乾燥物中に本発明のスチルベン系化合物を約0.0001重量%以上含有するような植物を用いることができ、このような植物としては、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑、落花生などが挙げられる。

本発明において用いるタデ科植物としては、本発明のスチルベン系化合物を含有

するものであれば特に限定されるものではないが、アイ (Polygonum tinctorium)、イブキノトラノオ (Polygonum bistorta)、ソバ (Eragrostis esculentum)、ダイオウ (Rheum spp.)、ツルドクダミ (Polygonum multiflorum)、イタドリ (Polygonum cuspidatum) などが挙げられる。これらの中でも、特にダイオウ (Rheum spp.)、

5 ツルドクダミ (Polygonum multiflorum)、イタドリ (Polygonum cuspidatum) が、スチルベン系化合物を多く含有するため好ましい。特に、ツルドクダミ (Polygonum multiflorum) およびイタドリ (Polygonum cuspidatum) は、スチルベン系化合物を多く含有するので、さらに好ましい。

使用する該植物の部位も特に限定されるものではないが、根茎または根が好ましい。

10 い。

本発明に用いられるブドウ科植物 (Vitaceae) の種類は、本発明のスチルベン系化合物を含有するものであれば特に限定されるものではない。

ブドウ科植物の代表的な品種としては、ビスティス種 (Vitis spp.) が挙げられる。このような品種として、具体的には、欧、中東品種のビスティス ビニフェラ種 (V. vinifera)、北米品種のビスティス ラブルスカ種 (V. labrusca)。ビスティス カリフォルニア種 (V. California) に代表される 15 品種、北米ミュカディン種のビスティス ムソニャーナ種 (V. Munsoniana) に代表される 2 品種、アジア品種のビスティス アミュレンシス種 (V. Amurensis) に代表される 3 品種、日本で開発された各種品種などが挙げられる。これらのなかでも、ビスティス ビニフェラ種 (V. vinifera)、

15 ビスティス ラブルスカ種 (V. labrusca) および日本で開発された品種が好ましい。

ビスティス ビニフェラ種 (V. vinifera) としては、具体的には、イーレン (Airen)、アリゴテ (Aligote)、リースリング (Riesling)、ソーヴィニオンブラン (Sauvignon blanc)、トレッビアーノ (Trebiano)、シャルドネ (Chardonnay)、シュナンブラン (Chenin blanc)、セミヨン (Semillon)、ミュスカ (Muscat)、カベルネソーヴィニオン (Cabernet Sauvignon)、カリニャン (Carignan)、サンソー (Cinsaut)、

25 グルナッシュノワール (Grenache Noir)、メルロ (Merlot)、マタロ (Mataro)、ピノノワール (Pinot Noir)、サンジョヴェーゼ (Sangiovese)、シラー (Syrah)、ガメイ (Gamay)、グルナッシュ (Grenache)、ネッビオーロ (Nebbiolo)、テンプラニーリョ (Tempranillo)、ゲヴェルツトラミネル (Gewurtraminer)、ツバイゲ

ルトレーベ (Zweigeltrebe)、ミュラー トウルガウ (Muller-Thurgau)、グロロー (Grolleau)、カベルネフラン (Cabernet Franc)、プチペルド (Petit Verdot) などが挙げられる。

ビスティス ラブルスカ種 (V.labrusca) としては、ジンファンデル (Zinfandel) などが挙げられる。

日本で開発された品種としては、甲州、マスカットベリーA、ブラッククィーンなどが挙げられる。

これらの中でも、特にビスティス ビニフェラ種 (V.vinifera) のカベルネソービニオン (Cabernet Sauvignon)、カリニャン (Carignan)、メルロ (Merlot)、ピノノワール (Pinot Noir)、サンジョヴェーゼ (Sangiovese)、シラー (Syrah)、ガメイ (Gamay)、グルナッシュ (Grenache)、ネッビオーロ (Nebbiolo) ; ビスティス ラブルスカ種 (V.labrusca) ; マスカットベリーA、ブラッククィーンがスチルベン系化合物を多く含有するので好ましい。

該植物の使用する部位は、特に限定されるものではないが、葉または果実 (果皮、種子を含む) が好ましい。また、果実を使用する場合は、未熟なものの方がより多くのスチルベン系化合物を含有するため好ましい。

バイケイソウ (Veratrum album) (ユリ科) を用いる場合は、使用する部位は特に限定されるものではないが、根茎が好ましい。

桑を用いる場合も、使用する部位は特に限定されるものではないが、“桑の実” が好ましい。

本発明に用いられる落花生 (Leguminosae Arachis) は、別名、ナンキンマメやピーナッツと呼ばれる豆科の植物である。使用する部位は、特に限定されるものではないが、“豆” またはそれを覆う“殻” が好ましい。

本発明においては、上記したようなスチルベン系化合物を含有する植物を、天然乾燥、熱風乾燥、凍結乾燥させたり、醗酵させたりしたものを、一般式 (1) で表されるスチルベン化合物又はその多量体として、そのまま用いてもよい。また、常法に従って、濃縮、抽出、粉末化などの処理を行って得られたものを用いてもよい。抽出は、有機溶媒 (水を含む) を用いた抽出法、臨界抽出法などの一般的な抽出方法により行うことができる。このような方法としては、例えば、特開昭61-171427

号公報に記載されたような方法が挙げられる。

本発明組成物におけるスチルベン系化合物の配合量は、本発明所期の効果が得られるものであれば特に限定されるものではなく、組成物の形態などに応じて適宜設定できるものであるが、0.0001～5重量%、さらに0.001～1重量%、特に0.005～1重量%が好ましい。これら範囲は、溶解性、嗜好性などの点から好ましい。

骨重量の減少に伴う疾患の予防又は治療のための、本発明組成物においては、カルシウムおよびマグネシウム；ビタミンC、ビタミンDおよびビタミンK並びにこれらの関連化合物からなる群より選ばれる一種または二種以上を含有することにより、さらに高い効果が得られる。

10 本明細書において、ビタミンC、ビタミンDおよびビタミンKの関連化合物とは、これらの前駆体、誘導体などであって、体内においてこれらと同様の作用を奏する化合物が含まれる。

カルシウムとして、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウムなどの有機カルシウム；炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどの無機カルシウムなどを本発明組成物中に含有することができる。

また、本発明組成物においては、牛乳、動物骨などの動物性素材より得られるカルシウム；牡蠣殻、ウニ殻、サンゴなどの海産物素材より得られるカルシウム；ドロマイト鉱石などの石灰成分から得られるカルシウムを用いるのが好ましい。

本発明組成物におけるカルシウムの配合量は、1日あたりの投与または摂取量が100～1000mgとなるような量が好ましく、更には400～600mgとなるような量が好ましい。上記範囲は、長期間投与または摂取した場合でも、カルシウムの摂取過剰による循環器系疾患を罹患するおそれがないので好ましい。

マグネシウムは、乳酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウムなどの有機マグネシウム；炭酸マグネシウム、リン酸マグネシウムなどの無機マグネシウムとして含有することができる。

本発明組成物においては、乳酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、苦汁、サンゴ、ドロマイト鉱石などから得られるマグネシウムを用いるのが好ましく、乳酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、サンゴ、ドロマイト鉱石などから得られるマグネシウムを用いるのがより好まし

い。

マグネシウムの配合量は、本発明所期の効果が得られる限り特に限定されず適宜設定することができるが、通常、一日あたりの投与量が50～2000mgとなるような量が好ましく、250～500mgとなるような量がより好ましい。

- 5 本発明組成物においては、マグネシウムをカルシウムと併用することが好ましい。これらを併用する場合の配合比率としては、各々の元素の重量換算で、カルシウム／マグネシウム＝1／2～2／1が好ましく、1／1～2／1がより好ましい。

- 10 ビタミンCおよびその関連化合物としては、アスコルビン酸、モノデヒドロアスコルビン酸、デヒドロアスコルビン酸、エリソルビン酸、D-エリスロアスコルビン酸、およびそれらの塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩）、アスコルビン酸-2-リン酸エステル、アスコルビン酸-2-グルコシドなどのビタミンC誘導体が挙げられる。

- 15 ビタミンCおよびその関連化合物の配合量は、本発明所期の効果が得られる限り特に限定されず適宜設定することができるが、一日あたりの投与量が50～1000mgとなるような量が好ましく、500～1000mgとなるような量が特に好ましい。ビタミンCを過剰に摂取すると下痢を引き起こすおそれがあるが、上記の範囲内であればそのようなおそれがないので好ましい。

- 20 ビタミンDおよびその関連化合物としては、ビタミンDのエルゴステロール、7-デヒドロコlesteroール、22-ジヒドロエルゴステロール、7-デヒドロシトステロール、7-デヒドロスチグマステロール、7-デヒドロカンペステロール、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ビタミンD₄、ビタミンD₅、ビタミンD₆、ビタミンD₇およびその誘導体などが挙げられる。これらの中でも、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロールおよびその誘導体が好ましい。

- 25 ビタミンDおよびその関連化合物の配合量は、本発明所期の効果が得られるものであれば特に限定されず適宜設定することができるが、一日あたりの投与量が50～800国際単位（IU）となるような量が好ましく、更には100～400 IUとなるような量が好ましい。ビタミンDを長期間にわたり過剰に摂取するとビタミンDの摂取過剰症を罹患するおそれがあるが、上記した範囲内であれば、そのようなおそれがないので好ましい。

ビタミンKおよびその関連化合物としては、フィロキノン；メナキノン；2-メチル-1, 4-ナフトキノンなどの2-メチルナフトキノン誘導体などが挙げられる。これらのなかでも、特にフィロキノンおよびメナキノンが好ましい。

- 5 ビタミンKおよびその関連化合物の配合量は、本発明所期の効果が得られるものであれば特に限定されず適宜設定することができるが、一日あたりの投与量が0.04～30mgとなるような量が好ましく、更には0.08～1mgとなるような量が好ましい。

- 特に、本発明の組成物が、歯槽骨の吸収を伴う疾患の治療又は予防を目的とする医薬組成物の場合には、必要に応じて骨代謝治療薬から選ばれる1種又は2種以上を組み合わせ併用することにより効果を更に高めることができる。骨代謝治療薬
- 10 の例としては、レチノール、レチノイン酸などのビタミンA類化合物；コレカルシフェロール、エルゴステロール、7-デヒドロコレステロール、22-ジヒドロエルゴステロール、7-デヒドロシトステロール、7-デヒドロスチグマステロール、7-デヒドロカンベステロール、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ビタミンD₄、ビタミンD₅、ビタミンD₆、ビタミンD₇などのビタミンD類化合物；フ
- 15 イロキノン、メナキノン、メナジオンなどのビタミンK類化合物；プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂等のプロスタグランジン類化合物；カルシトニン；副甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンやホルモン様作用を有するホルモン類化合物；ソマトメジン、上皮成長因子、神経成長因子、軟骨由来因子、オステオネクチン、オステオカルシンなどの成長因子類；サイトカイン；リンホカイン類；ジホスホネート類化合物が挙げられる。これらの配合量は、組成物中、0.00001～0.1重量%、好ましくは、0.0001～0.01重量%程度である。
- 20

- 本発明組成物を医薬品として使用する場合には、予防または治療目的に応じて、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤、注射剤（液剤、懸濁剤）、軟膏剤、クリーム剤、ジェル剤、貼布剤などの各種の形態に、常法に従って調製することができる。
- 25 また、本発明組成物を歯槽骨の吸収を伴う疾患を治療または予防するための医薬品として使用する場合には、常法に従って注射薬、経皮吸収薬、経口薬や口腔粘膜吸収薬や歯周ポケットへの注入製剤などに利用できる。

本発明組成物における一般式（1）の化合物又はその多量体（スチルベン系化合物）の好ましい配合量は上述の通りであるが、製剤中注射薬の場合には0.0001重

量%以上、経皮吸収薬の場合には0.05重量%以上、経口薬の場合には0.005重量%以上とすることがより好ましい。また、歯槽骨の吸収を伴う疾患を治療または予防するための医薬品における口腔粘膜吸収薬の場合には0.005重量%以上がより好ましい。

- 5 投与方法は特に制限がなく、各種形態に応じた方法により行うことができる。例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤などは経口投与することができ、注射剤は静脈内に、或いは筋肉内、皮内、皮下または腹腔内に投与することができ、軟膏剤、クリーム剤、ジェル剤、貼布剤などは経皮吸収させることができる。これら投与方法の中でも、本発明組成物の投与方法としては、経皮または経口投与が好ましい。また、歯槽骨の吸収を伴う疾患を治療または予防するための医薬品として投与する場合には、口腔粘膜から吸収させる方法あるいは歯周組織へ注射する方法が好ましい。
- 10

- 本発明の組成物を歯槽骨の吸収を伴う疾患を治療または予防するための口腔用組成物として使用する場合には、液状、ペースト状、軟膏、粉体などの製剤に配合
- 15 することができる。これらを、歯磨、液体歯磨、マウスウォッシュ、マウススプレー、口腔用塗布剤などの形態で利用できる。口腔用塗布剤は、フロス、綿棒などの材料又はアプリーケーターを用いて口腔内に塗布することができる。この場合においてもスチルベン系化合物の好ましい配合量は上記のとおりであるが、口腔用組成物の場合には、その含有量は0.005重量%以上であることが好ましい。

- 20 本発明組成物を食品として摂取する場合には、例えば、塊状、液状、シロップ状、粉末状、ゼリー状などの各種形態に、常法に従って調製することができる。かかる形態としては、具体的には、清涼飲料水、ジュース、茶類などの飲料（ドリンク剤）；粉末ジュース、粉末スープなどの粉末飲料；クッキー、ビスケット、シリアル、チュアブルタブレット、チューインガム、キャンディー、グミ、ウエハース、煎餅な
- 25 どの菓子類；ドレッシング、ソース、粉末調味料などの調味料；パン、麺類、餅などの主食製品；練り製品；病者用食品、特定保健用食品、栄養補助食品などの機能性食品などが挙げられる。歯槽骨の吸収を伴う疾患を予防するための食品組成物として摂取する場合には、キャンディーやチューインガム、グミ、チュアブルタブレットが口腔内に長く滞留させて摂取できるので好ましい。

また、本発明食品組成物は、任意の食品を調製するために使用することができる食品素材（例えば食品添加物）として用いることもできる。本発明食品を食品素材として用いる場合は、既に調製された食品、例えば、市販の飲料などに添加してもよい。食品組成物中、スチルベン系化合物の好ましい配合量は、上述の通りである

5 が、好ましくは、0.0005重量%以上である。

本発明組成物には、本発明の効果を損なわない範囲であれば、必要に応じて通常医薬品や食品、口腔製剤に用いられる成分、例えば、他の薬効成分、栄養素、動植物成分、賦形剤、増量剤、甘味剤、香味剤、着色剤、防腐剤、乳化剤、可溶化剤、

- 10 ハイドロトロブ剤などを配合することができる。
- 本発明組成物は、一般式（1）の化合物又はその多量体及び、その形態に応じて種々の公知の成分を配合して調製することができ、医薬組成物、食品組成物、口腔

また、食品として摂取する場合は、スチルベン系化合物の特有の収斂味を抑制させるために、蛋白質と共に摂取することが好ましく、特に牛乳や乳製品に混合したり、乳性蛋白質を添加することが好ましい。

15

本発明組成物の投与量または摂取量については、その形態、患者または摂取者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜設定される。

- 具体的には、予防のために日常の食生活において長期間にわたり摂取する場合は、本発明のスチルベン系化合物の量が、1日成人1人当たり、0.1～500mg程度、好ま
- 20 しくは0.5～100mg程度、より好ましくは1～50mg程度となるような量とするのがよい。

- また、症状の緩和や治療を目的として積極的に投与または摂取する場合であって、経口投与または摂取するときは、通常、スチルベン系化合物を1日成人1人あたり1～500mg程度、好ましくは、10～500mg程度、更に好ましくは10～100mg程度である。静脈注射など直接体内に投与する場合には、1日成人1人あたり0.01～50mg
- 25 程度が好ましい。

本発明組成物は、1日に1回または数回に分けて投与または摂取することができる。本発明の各種組成物は、ヒトまたは動物に投与、摂取できる。特に、本発明の組成物を骨重量の減少を予防乃至治療する目的で使用する場合には、更年期乃至更

年期以降の女性に使用すると効果的である。

産業上の利用の可能性

一般式(1)で表されるスチルベン系化合物及びその多量体は、骨重量の減少を抑制する作用及び血圧を低下させる作用などを有しているので、該化合物及びその多量体を含有する本発明医薬、食品又は口腔用組成物は、骨重量の減少を伴う疾患、高血圧症及び高血圧に起因する疾患の予防または治療に有用である。

本発明組成物は、骨重量の減少を予防乃至治療する目的で使用する場合には、例えば、30才代以上の女性に適用することができる。

また、上記したような効果を有する本発明食品組成物は、病者用食品、特定保健用食品、栄養補助食品などの機能性食品としても摂取することができる。

本発明組成物が、さらに、カルシウム、マグネシウム、ビタミンC、ビタミンDおよびビタミンKからなる群より選ばれる一種または二種以上を含有する場合は、特に骨重量の減少を伴う疾患の治療または予防に用いると、より高い効果が得られる。

実施例

以下、実施例および実験例に基づいて本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお、配合量の数値は、特に記載しない限りは「重量%」又は「重量部」を意味する。

以下の実施例で使用したレスベラトロールは、シグマ社製の商品名trans-resveratrol (Resveratrolを98重量%以上含有)を使用した。

実験例1：骨重量の減少を伴う疾患の予防作用

更年期状態にしたラットを用いて、本願発明の組成物の骨重量の減少予防効果を調べた。

即ち、まず、18週齢の雌性高血圧自然発症脳卒中易発症ラット (SHRSP/izm) から卵巣を摘出する手術し、該ラットを更年期状態にした。そして、レスベラトロールを投与するレスベラトロール群及びコントロール群に分けた。また、比較のた

めに、上記ラットに疑似手術、即ち、開腹はするが卵巣を摘出していない疑似手術群（シャム(Sham)群）を作成した。

- 餌は自由摂取とし、コントロール群及びシャム群には粉末配合飼料SP（船橋農場社製）を供し、レスベラトロール群には、該飼料にレスベラトロールを添加したもの
- 5 のを供した。なお、レスベラトロールの添加量は、投与量が20mg/kg/day程度となるように適宜調整した。各群5匹とし、8週間飼育した。飼育後、屠殺解剖し、各群の左大腿骨を摘出し、その骨密度を測定するとともに、EZ-テスト（EZ-test、島津製作所製）を用いて破断加重及び破断エネルギー値を測定して、骨強度を評価した。結果を表1に示す。

10

表1

| | 骨密度 (g/cm ³) | 破断加重 (N) | 破断エネルギー (J) |
|-----------|-----------------------------|-------------|----------------|
| コントロール群 | 1.447±0.231 | 83.30±17.16 | 0.0351±0.0032 |
| レスベラトロール群 | 1.479±0.281 | 99.46±9.57 | 0.0523±0.0073* |
| シャム群 | 1.502±0.356* | 95.53±23.64 | 0.487±0.0141* |

表には、平均値と標準偏差を示した。(n=5)

* コントロール群と比べて有意差あり (p<0.05)

- 15 表1に示された結果から、レスベラトロール群は、コントロール群と比較して、骨密度、骨の破断加重及び骨の破断エネルギーのいずれの値も増加していることが確認された。即ち、レスベラトロールの摂取により更年期に伴う骨重量の減少を伴う疾患を予防していることが確認された。

20 実験例2：高血圧、心肥大および脳卒中予防作用

更年期状態にしたラットを用いて、本願発明の組成物の血圧上昇、心肥大及び脳卒中の予防効果を調べた。

即ち、まず、18週齢の雌性高血圧自然発症脳卒中易発症ラット（SHRSP/izm）から卵巣を摘出する手術し、該ラットを更年期状態にした。そして、レスベラトロ

ール群及びコントロール群に分けた。また、比較のために、上記ラットに疑似手術、即ち、開腹はするが卵巣を摘出していない疑似手術群（シャム(Sham)群）を作成した。

- 餌は自由摂取とし、コントロール群及びシャム群には粉末配合飼料SP（船橋農場社製）を供し、レスベラトロール群には該飼料にレスベラトロールを1.5 g/kg添加したものを供した。各群を5匹とし、8週間飼育した。血圧の測定は1週間毎に無麻酔下でラット尾動脈圧測定装置により行なった。また、飼育後、屠殺解剖し体重あたりの心重量および脳重量の測定を行うとともに脳組織における脳梗塞および脳出血の有無を確認した。結果を図1および表2に示す。

10

表2

| | 体重当たりの心重量 (%) | 体重当たりの脳重量 (%) |
|-----------|------------------|------------------|
| コントロール群 | 0.527±0.056 | 1.133±0.194 |
| レスベラトロール群 | 0.424±0.023 | 0.803±0.02 |
| シャム群 | 0.517±0.035 | 1.065±0.149 |

表には、平均値と標準偏差を示した。（n=5）

- レスベラトロール群は、コントロール群と比較して有意な血圧上昇抑制作用が認められ、その血圧値はシャム群と同程度であった。またレスベラトロール群は、心重量および脳重量がコントロール群と比較して有意に低かった。さらには、コントロール群では脳梗塞が5例中4例で認められたのに対してレスベラトロール群では観察されなかった。以上のことから、レスベラトロールには、血圧を低下させ、心肥大を抑制し、さらには脳卒中の発症を抑制する作用があることが確認された。

20

実験例3：高血圧および心肥大予防作用

雄のラットを用いて、本願発明組成物の血圧上昇及び心肥大の予防効果を調べた。即ち、まず、5～6週齢の雄性高血圧自然発症脳卒中易発症ラット（SHRSP/iz

- m) をレスベラトロール群及びコントロール群に分けた。餌は自由摂取とし、粉末配合飼料SP（船橋農場社製）を供した。レスベラトロール群には、レスベラトロールを、5 mg/kg/一日の割合で投与した。投与方法は、臨床適用経路の経口とした。投与回数は一日一回とし、テフロン製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与量は体重100gあたり1mlとなるよう日本薬局方注射用水をもちいて適宜調製し、個体別に測定した体重に基づき算出した。コントロール群には、日本薬局方注射用水のみを同様な量投与した。各群を5匹とし、8週間飼育した。血圧の測定は2週間毎に無麻酔下でラット尾動脈圧測定装置により行なった。また、飼育後、屠殺解剖し体重あたりの心重量を測定した。結果を図2および表3に示す。

10

表 3

| | 体重当たりの心重量 (%) |
|-----------|------------------|
| コントロール群 | 0.595±0.024 |
| レスベラトロール群 | 0.557±0.024 |

表には、平均値と標準偏差を示した。(n=5)

- 15 レスベラトロール群は、コントロール群と比較して有意な血圧上昇抑制作用が認められ、また心重量も低かった。よって、レスベラトロールには、血圧を低下させ、心肥大を抑制させる作用があることが確認された。

実施例 1：糖衣錠

- 20 下記の処方により各成分を混合して、常法に従って糖衣錠剤を調製した。

| 成分名 | 配合量 (重量部) |
|--------------------------------|-----------|
| ドロマイト (カルシウム含量20%、マグネシウム含量10%) | 59.65 |
| 粉末還元麦芽糖水飴 | 20 |
| 乳糖 | 15 |
| 25 蔗糖脂肪酸エステル | 4 |

| | |
|-----------------------|-------|
| 亜鉛含有酵母（亜鉛含量 2600 ppm） | 1 |
| 結晶コレカルシフェロール | 0.2 5 |
| レスベラトロール | 0.1 |
| | 1 0 0 |

- 5 得られた糖衣錠剤は、例えば、骨粗鬆症の症状の改善、高血圧症の予防を目的として投与または摂取することができる。

実施例 2：経皮吸収貼布剤

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って経皮吸収貼布剤を調製した。

| | | |
|----|--------------------|----------|
| 10 | 成分名 | 配合量（重量部） |
| | ポリビニルアルコール | 1 5 |
| | エチルアルコール | 1 0 |
| | カルボキシメチルセルロースナトリウム | 5 |
| | プロピレングリコール | 3 |
| 15 | 香料 | 0.5 |
| | レスベラトロール | 0.1 |
| | 精製水 | 残 部 |
| | | 1 0 0 |

得られた貼布剤は、例えば、骨代謝改善を目的として使用することができる。

20

実施例 3：タブレット

下記の処方により各成分を混合して、常法に従ってタブレットを調製した。

| | | |
|----|---|------------|
| | 成分名 | 配合量（重量部） |
| | パラチノース | 5 2. 1 4 5 |
| 25 | コラーゲン蛋白加水分解物 （Gelita sol D1, DGF Stoess AG製） | 3 0 |
| | 炭酸カルシウム | 1 0 |
| | 炭酸マグネシウム | 5 |
| | 蔗糖脂肪酸エステル | 2 |

(リョート SE S-370F, 三菱化学フーズ(株)製)

| | |
|--------------|-------|
| 香料 | 0.5 |
| 結晶コレカルシフェロール | 0.3 |
| アスパルテーム | 0.05 |
| 5 レスベラトロール | 0.005 |
| | 100 |

得られたタブレットは、骨粗鬆症または高血圧の予防また治療を目的として、投与または摂取させることができる。

10 実施例4：飲料

下記の製造方法により各成分を混合して、飲料を調製した。

- 即ち、25%脱脂粉乳溶液に乳酸菌 (Streptococcus lactis) をプレ培養したスターターを1重量%の割合で接種し、pH約4になるまで培養してヨーグルトを得た後、これを均質化した。次いで、砂糖6.5部、オレンジ果汁10部、ペクチン30部を
- 15 水60部に溶解し調製した甘味添加剤を、均質化したヨーグルトに重量比で4：5の割合となるような量を加え、混合した。更に、グルコン酸カルシウムとグルコン酸マグネシウムを重量比で2：1に混合した混合物10部を水に溶解したものを、添加後の最終混合物全量に基づいて20重量%となるような量加えて混合した。最後に、
- 20 基づいて10重量%添加して標記の飲料を得た。

得られた飲料は、例えば、骨粗鬆症の予防または治療の目的又は歯槽骨の吸収を伴う疾患の予防の目的で、投与または摂取することができ、特に更年期以降の高齢者に投与または摂取させることが好ましい。

25 実施例5：口腔内骨代謝改善貼布剤

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って口腔内骨代謝改善貼布剤を調製した。

| 成分名 | 配合量 (重量部) |
|-------|-----------|
| グリセリン | 76.9 |

| | | |
|---|-----------------------------|-------|
| | トリアセチン | 17.0 |
| | ヒドロキシエチルセルロース | 4.0 |
| | アクリル酸メチルとメタクリル酸メチル及び | |
| | メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムメチルの共重合体 | 2.0 |
| 5 | レスベラトロール | 0.1 |
| | | 100.0 |

実施例6：歯槽骨の吸収を伴う疾患の予防食品

- 下記の処方により各成分を混合して、常法に従って、歯槽骨の吸収を伴う疾患の予防用のタブレットを調製した。

| | 成分名 | 配合量 (重量部) |
|----|---|-----------|
| | コラーゲン蛋白加水分解物 (Gelita sol D2, DGF Stoess AG製) | 30.0 |
| | 炭酸カルシウム | 10.0 |
| 15 | 炭酸マグネシウム | 5.0 |
| | 蔗糖脂肪酸エステル (リョート SE S-370F, 三菱化学フーズ(株)製) | 2.0 |
| | 香料 | 0.5 |
| | 結晶コレカルシフェロール | 0.3 |
| 20 | アスパルテーム | 0.05 |
| | レスベラトロール | 0.005 |
| | パラチノース | 残部 |
| | | 100.0 |

25 実施例7：歯磨剤

下記の処方により各成分混合して、常法に従って歯磨剤を調製した。

| | 成分名 | 配合量 (重量部) |
|--|------------|-----------|
| | ピロリン酸カルシウム | 42.0 |
| | グリセリン | 20.0 |

| | | |
|----|-------------------------------|-------|
| | ブドウ果皮抽出液 | 10.0 |
| | (レスベラトロール0.005重量%含有) | |
| | 蔗糖脂肪酸エステル | 2.0 |
| | (リョート SE S-370F, 三菱化学フーズ(株)製) | |
| 5 | ラウリル硫酸ナトリウム | 1.5 |
| | カラギーナン | 1.0 |
| | 香料 | 1.0 |
| | ラウロイルサルコシン酸ナトリウム | 0.5 |
| | ステビア抽出液 | 0.1 |
| 10 | (レバウディオ A9-50GR, 守田化学(株)製) | |
| | 精製水 | 残部 |
| | | 100.0 |

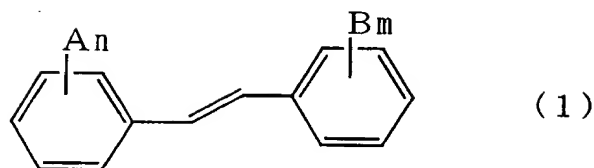
実施例8：マウスウォッシュ

15 下記の処方により各成分を混合して常法に従ってマウスウォッシュを調製した。

| 成分名 | 配合量 (重量部) |
|-------------------------------|-----------|
| エチルアルコール | 40.0 |
| グリセリン | 15.0 |
| ブドウジュース搾汁粕抽出液 | 10.0 |
| 20 (レスベラトロール0.001重量%含有) | |
| 蔗糖脂肪酸エステル | 2.0 |
| (リョート SE S-370F, 三菱化学フーズ(株)製) | |
| ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 | 1.0 |
| 香料 | 0.5 |
| 25 ステビア抽出液 | 0.01 |
| (レバウディオ A9-50GR, 守田化学(株)製) | |
| クロロヘキシジン | 0.005 |
| 精製水 | 残部 |
| | 100.0 |

請求の範囲

1. 一般式 (1)



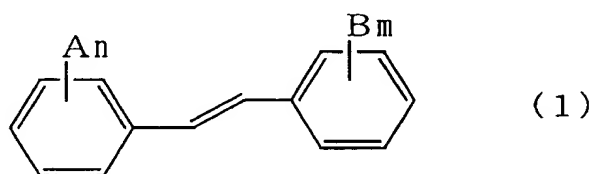
- [式中、A及びBは同一または異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、カルボキシ基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、糖残基、-OR¹ (R¹は、水素原子、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基またはC₂～C₅アルケニル基を示す。)又は-OCOR² (R²は、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、C₂～C₅アルケニル基を示す。)を示す。
- 5
- 10 nおよびmは、同一または異なって、0～5の整数を示し、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なってもよい。]で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する、骨重量の減少を伴う疾患の予防または治療用組成物。
2. 該組成物が医薬組成物である請求項1に記載の組成物。
- 15 3. 該組成物が食品組成物である請求項1に記載の組成物。
4. 骨重量の減少を伴う疾患が、更年期乃至更年期以降の疾患である請求項1に記載の組成物。
5. 骨重量の減少を伴う疾患が、骨粗鬆症である請求項1に記載の組成物。
6. 骨重量の減少を伴う疾患が、歯槽骨の吸収を伴う疾患である請求項1に記載
- 20 の組成物。
7. 該組成物が口腔用組成物である請求項6に記載の組成物。
8. 一般式(1)で表される化合物及びその多量体が、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑および落花生からなる群より選ばれる一種または二種以上の植物に由来する請求項1に記載の組成物。
- 25 9. 一般式(1)で表される化合物が、少なくとも3位、5位および4'位が、同一または異なって、水酸基、糖残基または-OCOR² [R²は前記と同じ。]

により置換されている化合物である請求項1に記載の組成物。

10. 更に、ビタミンC、ビタミンDおよびビタミンKおよびこれらの関連化合物、ならびにカルシウムおよびマグネシウムからなる群より選ばれる一種または二種以上を含有する請求項1に記載の組成物。

5 11. 上記一般式(1)で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効量摂取又は投与する、骨重量の減少を伴う疾患の予防又は治療方法。

12. 一般式(1)



10 [式中、A及びBは同一または異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、カルボキシ基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、糖残基、-OR¹ (R¹は、水素原子、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基またはC₂～C₅アルケニル基を示す。)又は-O-C(=O)-R² (R²は、C₁～C₅アルキル基、ヒドロキシC₁～C₅アルキル基、C₂～C₅アルケニル基を示す。)を示す。

15 nおよびmは、同一または異なって、0～5の整数を示し、n個のAとm個のBは、各々同一でも異なってもよい。]で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する、高血圧症および高血圧に起因する疾患の予防または治療用組成物。

13. 該組成物が医薬組成物である請求項12に記載の組成物。

20 14. 該組成物が食品組成物である請求項12に記載の組成物。

15. 高血圧症および高血圧に起因する疾患が、更年期乃至更年期以降の疾患である請求項12に記載の組成物。

16. 高血圧症および高血圧に起因する疾患が、高血圧症、又は動脈硬化、虚血性心疾患若しくは脳卒中である請求項12に記載の組成物。

25 17. 一般式(1)で表される化合物およびその多量体が、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑および落花生からなる群より選ばれる一種または二種以

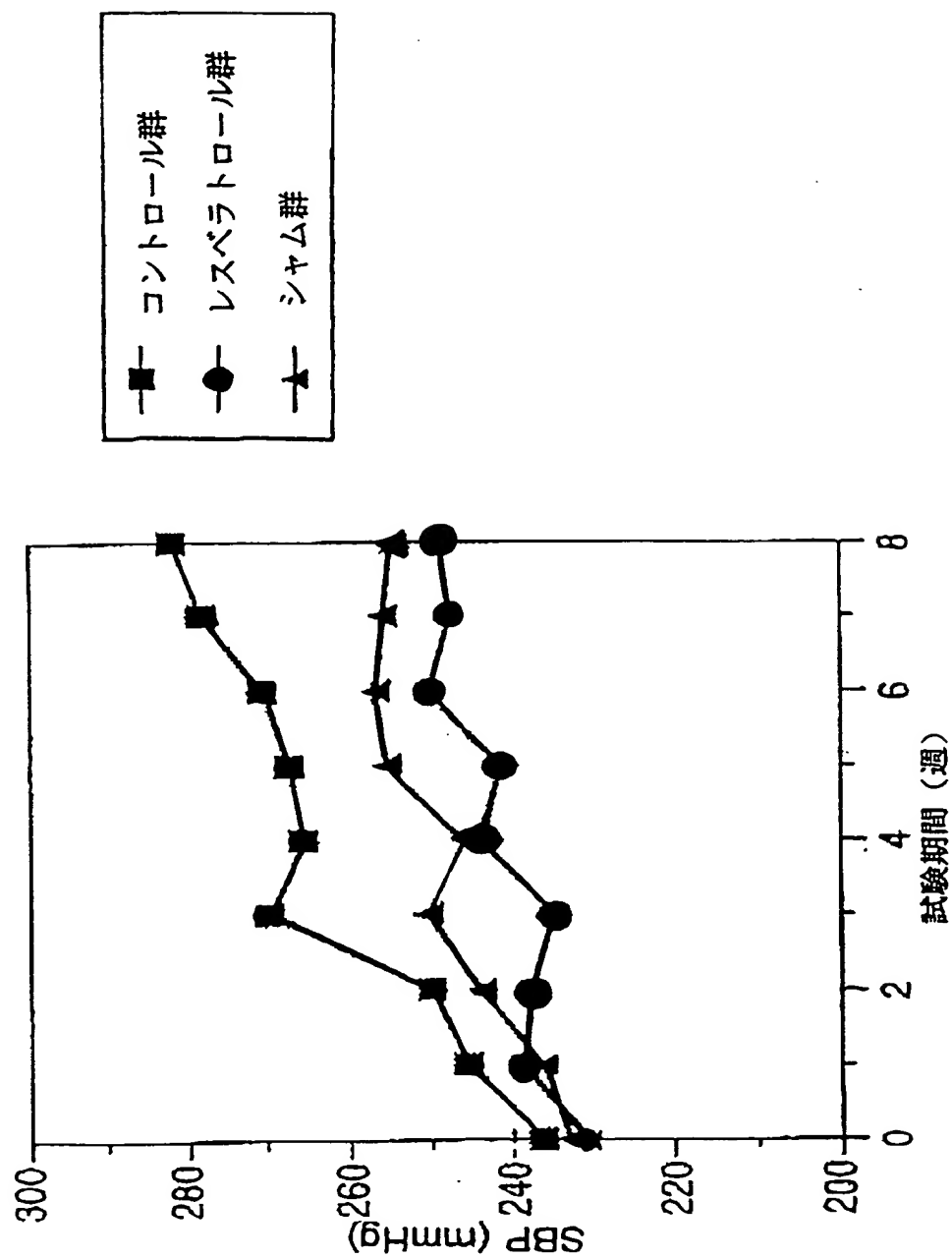
上の植物に由来する請求項12に記載の組成物。

18. 一般式(1)で表される化合物が、少なくとも3位、5位および4'位が、同一または異なって、水酸基、糖残基または $-OCOR^2$ [R^2 は前記と同じ。]により置換されている化合物である請求項12に記載の組成物。

- 5 19. 上記一般式(1)で表される化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効量摂取又は投与する、高血圧症および高血圧に起因する疾患の予防又は治療方法。

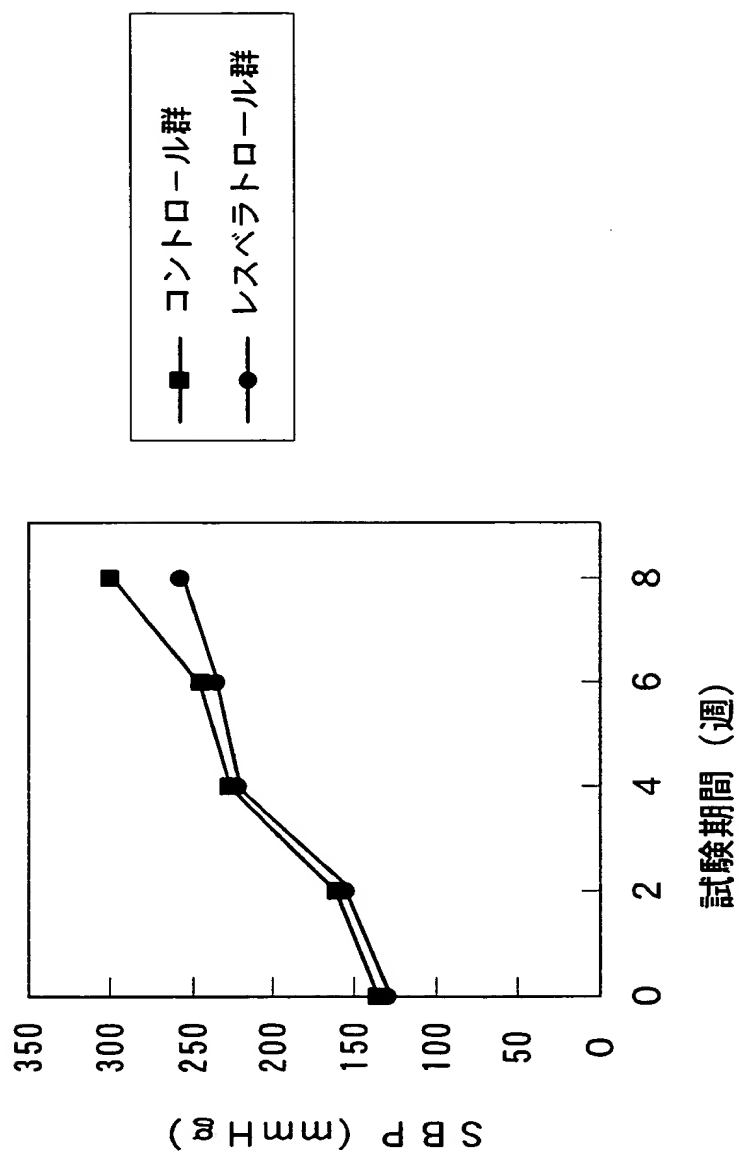
1 / 2

FIG. 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

FIG. 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00454

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/05, A61P19/10, A61P9/12, A23L1/30, A61K31/075, A61K31/136, A61K31/155, A61K31/185, A61K31/192, A61K31/343, A61K31/70, A61K35/78, A61P19/08, A61P9/10, A23L1/302, A23L1/303, A23L1/304 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|---|--|--|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K, A61P, A23L Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| PX | WO, 99/56737, A1 (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM), 11 November, 1999 (11.11.99), abstract; Claims, especially, see Claim 13 & FR, 2778337, A1 | 1-10 |
| PX | Calabrese, G. "Nonalcoholic compounds of wine. The phyto-estrogen resveratrol and moderate red wine consumption during menopause", Drugs under Experimental and Clinical Research, Vol.25, No.2/3, (1999), pp.111-114, especially, see Summary | 1-10 |
| PX | Zou, Jiangang et al, "Suppression of mitogenesis and regulation of cell cycle traverse by resveratrol in cultured smooth muscle cells", International Journal of Oncology, Vol.15, No.4, (1999), pp.647-651, especially, see Abstract | 12-18 |
| X | Mizutani, Kenichi et al, "Resveratrol stimulates the proli-feration and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells", Biochemical Biophysical Research Communication, Vol.253, | 1-10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 24 April, 2000 (24.04.00) | | Date of mailing of the international search report 02 May, 2000 (02.05.00) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00454

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| | No.3, (1998), pp.859-863, the whole document | |
| X | Inamori, Yoshihiko et al, "The coronary vasodilatory and hypotensive effects of 3,3',4,5'-tetrahydroxystilbene and its derivatives", Yakugaku Zasshi, Vol.104, No.7, (1984), pp.819-821, especially, see Abstract, p.820, Table I. | 12-18 |
| X | Belguendouz, Leila et al, "Interaction of trans-resveratrol with plasma lipoproteins", Biochemical Pharmacology, Vol.55, No.6, (1998), pp.811-816, especially, see Abstract | 12-18 |
| X | Soleas, George J. et al, "Resveratrol: a molecule whose time has come? and gone?", Clin. Biochem., Vol.30, No.2, (1997), pp.91-113, especially, see Abstract | 12-18 |
| X | Goldberg, David M. et al, "Identification and assay of tri-hydroxystilbenes in wine and their biological properties", ACS Symp. Ser., Vol.661 (Wine), (1997), pp.24-43, especially, see Abstract | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.128, (1998) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Krisa, S. et al, "Production, isolation and biological activity of piceids (stilbenes) extracted from Vitis vinifera cell cultures", Abstract No. 317095, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, Vol.136, No.1-2-3-4, (1997), pp.7-18 | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.129, (1998) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Jin, Dadi et al, "Polydatin protects against endotoxin shock in rats", Abstract No.310626, Zhonghua Chuangshang Zazhi, Vol.14, No.2, (1998), pp.e20-e24 | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.76, (1972) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Geratz, J. D. et al, "Inhibition of the amidase and kininogenase activities of pancreatic kallikrein by aromatic diamidines and an evaluation of diamidines for their in vivo use", Abstract No.121647, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., Vol.194, No.2, (1971), pp.359-370 | 12-18 |
| Y | XU, G. et al, "Inhibition of protein kinase c by stilbenoids", Yaoxue Xuebao, Vol.29, No.11 (1994), pp.818-822, Abstract, page 819, Table 1 Chemical Abstracts, Vol.123, (1995) (Columbus. Ohio. U.S.A.), Abstract No.78156 | 1-10,12-18 |
| A | Lai, Zhong-Fang et al, "Effects of stilbene derivatives SITS and DIDS on development of intracellular acidosis during ischemia in isolated guinea pig ventricular papillary-muscle in vitro", Japanese Journal of Pharmacology, Vol.72, No.2, (1996), pp.161-174, Abstract | 12-18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00454

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | Wilson, Ted et al, "Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits", Life Sciences, Vol.59, No.1, (1996), PL15-PL21, Abstract | 12-18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00454

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11,19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 11 and 19 relates to a "method for treatment of the human body by therapy" (PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☒ Claims Nos.: 1-8,10,12-17
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00454

Continuation of Box No.I.2 of continuation of first sheet(1)

It is unclear which compounds fall within the scope of "polymers" of the compounds represented by the general formula (1) described in claims 1 and 12.

In case of the compositions containing the above "polymers" as the active ingredient among those described in claims 1 to 8, 10 and 12 to 17, the International Search was practiced on the compounds the names of which are particularly cited in lines 17 to 22, page 8 of the description.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Compositions described in claims 1 to 10 relate to use of stilbene and its derivatives represented by the general formula (1), which are publicly known compounds per se, in preventing and treating diseases in association with osteopenia.

On the other hand, compositions described in claims 12 to 18 relate to use of the same stilbene and its derivatives in preventing and treating hypertension and diseases caused by high blood pressure.

Prevention and treatment of osteopenia and prevention and treatment of hypertension or diseases caused by high blood pressure are not based on the same pharmacological mechanism.

Therefore, it does not appear that there is a relevancy having a special technical feature exceeding the prior art in common between the groups of inventions as set forth in claims 1 to 10 and inventions as set forth in claims 12 to 18. Such being the case, it is considered that inventions as set forth in claims 1 to 10 and inventions as set forth in claims 12 to 18 are two groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.2 of the Regulations under the PCT).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| | | |
|--|---|---------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl ⁷ A61K31/05, A61P19/10, A61P9/12, A23L1/30, A61K31/075, A61K31/136, A61K31/155, A61K31/185, A61K31/192, A61K31/343, A61K31/70, A61K35/78, A61P19/08, A61P9/10, A23L1/302, A23L1/303, A23L1/304 | | |
| B. 調査を行った分野 | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | |
| Int. Cl ⁷ A61K, A61P, A23L | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | |
| CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| PX | WO, 99/56737, A1 (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)) 11.11月.1999 (11.11.99), 要約, クレーム (特にクレーム13) を参照 & FR, 2778337, A1 | 1-10 |
| PX | Calabrese, G. "Nonalcoholic compounds of wine. The phyto-estrogen resveratrol and moderate red wine consumption during menopause" Drugs under Experimental and Clinical Research, Vol.25, No.2/3, (1999), pp.111-114, 特に Summary を参照 | 1-10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 | 24.04.00 | 国際調査報告の発送日 02.05.00 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 典之 | 4C 9360 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3450 | | |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| PX | Zou, Jiangang et al, "Suppression of mitogenesis and regulation of cell cycle traverse by resveratrol in cultured smooth muscle cells" International Journal of Oncology, Vol.15, No.4, (1999), pp.647-651, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Mizutani, Kenichi et al, "Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells" Biochemical Biophysical Research Communication, Vol.253, No.3, (1998), pp.859-863, 文献全体 | 1-10 |
| X | Inamori, Yoshihiko et al, "The coronary vasodilatory and hypotensive effects of 3,3',4,5'-tetrahydroxystilbene and its derivatives" Yakugaku Zasshi, Vol.104, No.7, (1984), pp.819-821, 特に、Abstract, p.820, Table I. を参照 | 12-18 |
| X | Belguendouz, Leila et al, "Interaction of trans-resveratrol with plasma lipoproteins" Biochemical Pharmacology, Vol.55, No.6, (1998), pp.811-816, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Soleas, George J. et al, "Resveratrol: a molecule whose time has come? and gone?" Clin. Biochem., Vol.30, No.2, (1997), pp.91-113, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Goldberg, David M. et al, "Identification and assay of trihydroxystilbenes in wine and their biological properties" ACS Symp. Ser., Vol.661(Wine), (1997), pp.24-43, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.128, (1998) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Krisa, S. et al, "Production, isolation and biological activity of piceids (stilbenes) extracted from Vitis vinifera cell cultures" 要約番号317095, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, Vol.136, No.1-2-3-4, (1997), pp.7-18 を参照 | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.129, (1998) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Jin, Dadi et al, "Polydatin protects against endotoxin shock in rats" 要約番号310626, Zhonghua Chuangshang Zazhi, Vol.14, No.2, (1998), pp.e20-e24 を参照 | 12-18 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.76, (1972) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Geratz, J. D. et al, "Inhibition of the amidase and kininogenase activities of pancreatic kallikrein by aromatic diamidines and an evaluation of diamidines for their in vivo use" 要約番号121647, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., Vol.194, No.2, (1971), pp.359-370 を参照 | 12-18 |
| Y | Xu, G. et al, "Inhibition of protein kinase C by stilbenoids" Yaoxue Xuebao, Vol.29, No.11, (1994), pp.818-822, Abstract, 第819頁 Table 1 を参照 Chemical Abstracts, Vol.123, (1995) (Columbus. Ohio. U.S.A.) 要約番号78156 を参照 | 1-10, 12-18 |
| A | Lai, Zhong-Fang et al, "Effects of stilbene derivatives SITS and DIDS on development of intracellular acidosis during ischemia in isolated guinea pig ventricular papillary-muscle in vitro" Japanese Journal of Pharmacology, Vol.72, No.2, (1996), pp.161-174, Abstract を参照 | 12-18 |
| A | Wilson, Ted et al, "Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits" Life Sciences, Vol.59, No.1, (1996), PL15-PL21, Abstract を参照 | 12-18 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11, 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11, 19 に記載のものは、「治療による人体の処置方法」に該当する（PCT規則39.1(iv)）。
2. ☒ 請求の範囲 1-8, 10, 12-17 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
(特別ページを参照)
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

(特別ページを参照)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅰ欄の続き

請求の範囲 1, 12 に記載の一般式 (1) で表される化合物の「多量体」なるものには、具体的にどのような化合物までが含まれるのか不明瞭である。

なお、請求の範囲 1-8, 10, 12-17 に記載の組成物のうち、有効成分が上記「多量体」である場合については、明細書第 8 頁第 17-22 行に具体的に化合物名が記載されている化合物に基づいて国際調査を行った。

第Ⅱ欄の続き

請求の範囲 1-10 に記載の組成物は、自体公知の化合物である一般式 (1) で表されるスチルベン及びその誘導体の、骨重量の減少を伴う疾患の予防・治療の用途に関するものである。

一方、請求の 12-18 に記載の組成物は、同スチルベン及びその誘導体の、高血圧症及び高血圧症に起因する疾患の予防・治療の用途に関するものである。

そして、骨重量の減少を伴う疾患の予防・治療と、高血圧症及び高血圧症に起因する疾患の予防・治療とは、共通の薬理学的機序に基づくものではない。

したがって、請求の範囲 1-10 に記載の発明と、請求の範囲 12-18 に記載の発明の間には、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係があるとは認められず、請求の範囲 1-10 に記載の発明と、請求の範囲 12-18 に記載の発明とは、単一の一般的発明概念を形成しない 2 つの発明であると認められる。

(PCT 規則 13.2)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/05 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, X | CIOLINO, HENRY P. ET AL: "Resveratrol inhibits transcription of CYP1A1 in vitro by preventing activation of the aryl hydrocarbon receptor" CANCER RES. (1998), 58(24), 5707-5712 CODEN: CNREA8; ISSN: 0008-5472, XP002090260 the whole document | 1-20 |
| P, X | WO 99 04747 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 4 February 1999 (1999-02-04) the whole document -/-- | 1, 2, 5-10, 18 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 September 1999

Date of mailing of the international search report

29/09/1999

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

THIS PAGE BLANK (USPTO)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01063

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|------------------------|
| X | JANG, MEISHIANG ET AL: "Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes" SCIENCE (WASHINGTON, D. C.) (1997), 275(5297), 218-220 CODEN: SCIEAS; ISSN: 0036-8075, XP002083956 the whole document --- | 1,2, 5-10,19 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9409 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 94-071830 XP002090269 & JP 06 024967 A (YUSHIRO CO), 1 February 1994 (1994-02-01) abstract --- | 1,2, 5-10,19 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9517 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 95-128236 XP002090270 & JP 07 053359 A (KAO CORP), 28 February 1995 (1995-02-28) abstract --- | 1-11,14, 18,19 |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 011, 29 November 1996 (1996-11-29) & JP 08 175960 A (KAO CORP), 9 July 1996 (1996-07-09) abstract --- | 1-10,18 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9810 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 98-105073 XP002090271 & JP 09 328410 A (MITSUBA BOEKI KK), 22 December 1997 (1997-12-22) abstract --- | 1,2, 6-10,18 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9749 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 97-527396 XP002090272 & CN 1 127 070 A (HOU R), 24 July 1996 (1996-07-24) abstract --- | 1,2, 6-10,13, 19 |

-/--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01063

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|----------------------------------|
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 8637 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 86-242358 XP002090273 & JP 61 171427 A (OSAKA YAKUHI KENKYUSHO KK), 2 August 1986 (1986-08-02) abstract --- | 1-10, 19 |
| X | EP 0 773 020 A (SIGMA-TAU) 14 May 1997 (1997-05-14) the whole document --- | 1, 2, 5-10, 14, 19 |
| X | G.Y. SUN ET AL.: "Protective role of polyphenols against neurodegeneration" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 70, no. s1, March 1998 (1998-03), page s59 XP002090261 the whole document --- | 1, 2, 5-10, 14, 19 |
| X | DRACZYNSKA-LUSIAK, BOZENA ET AL: "Oxidized lipoproteins may play a role in neuronal cell death in Alzheimer disease" MOL. CHEM. NEUROPATHOL. (1998), 33(2), 139-148 CODEN: MCHNEM; ISSN: 1044-7393, XP002090262 abstract page 146, last paragraph -page 147 --- | 1, 2, 5-10, 14, 17, 19 |
| X | DRACZYNSKA-LUSIAK, B. ET AL: "Oxidized lipoproteins activate NF- κ B binding activity and apoptosis in PC12 cells" NEUROREPORT (1998), 9(3), 527-532 CODEN: NERPEZ; ISSN: 0959-4965, XP002090263 abstract page 531, right-hand column, last paragraph -page 532 --- | 1, 2, 5-10, 14, 15, 17, 19 |
| X | KIMURA, YOSHIYUKI ET AL: "Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes" BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA (1985), 834(2), 275-8 CODEN: BBACAQ; ISSN: 0006-3002, XP002090264 the whole document --- | 1-10, 14, 19 |
| X | TSURUGA, TOMOKO ET AL: "Biologically active constituents of Melaleuca leucadendron: inhibitors of induced histamine release from rat mast cells" CHEM. PHARM. BULL. (1991), 39(12), 3276-8 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, XP002090265 the whole document --- | 1-10, 14, 19 |
| | -/-- | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

Pct/FR 99/01063

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|------------------------------|
| X | I.O. GODFROID: "L'éloge du vin ?" PRESSE MEDICALE, vol. 26, no. 40, 1997, pages 1971-1974; XP002090266 the whole document --- | 1,2, 5-10,13, 14,17,19 |
| X | US 3 624 162 A (SIEBER ROLF) 30 November 1971 (1971-11-30) the whole document --- | 1,4 |
| A | GEHM, BARRY D. ET AL: "Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor" PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. (1997), 94(25), 14138-14143 CODEN: PNASA6;ISSN: 0027-8424, XP002090267 the whole document --- | 1-20 |
| A | MAZUMDER, ABHIJIT ET AL: "Effects of Tyrphostins, Protein Kinase Inhibitors, on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase" BIOCHEMISTRY (1995), 34(46), 15111-22 CODEN: BICAW;ISSN: 0006-2960, XP002090268 Compound AG1233 abstract; tables 1,2 page 15118, right-hand column, last paragraph -page 15119, left-hand column, last paragraph ----- | 1-20 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR.99/01063

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box I.2

Claims 1-5 concern a very wide variety of compounds. A support basis as defined in PCT Article 6 and/or a description as defined in PCT Article 5 can however be found for only a very limited number of the claimed compounds. In the present case, the claims are so lacking in support basis and the description of the invention so limited that it is impossible to carry out any significant search concerning the whole claimed spectrum. Consequently, the search was limited to the parts of the claims for which a support basis and a description are provided, that is those claims which concern compounds specifically mentioned in the application and in Claims 2-4.

Moreover, since the treatment of pathologies "caused by exposure to arylhydrocarbon ligands" does not constitute a clear definition of a disease, the search was exclusively based on the general concept of the invention as well as on the diseases mentioned in Claims 11 to 18.

Claims in respect of which the search was incomplete: 1-20.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is warned that the guideline normally adopted by the EPO acting in its capacity as International Examination Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter if no search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have been modified or not, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01063

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|---|------------------|
| WO 9904747 | A | 04-02-1999 | AU 8858498 | A | 16-02-1999 |
| JP 6024967 | A | 01-02-1994 | JP 2562092 | B | 11-12-1996 |
| JP 7053359 | A | 28-02-1995 | NONE | | |
| JP 08175960 | A | 09-07-1996 | NONE | | |
| JP 9328410 | A | 22-12-1997 | NONE | | |
| CN 1127070 | A | 24-07-1996 | NONE | | |
| JP 61171427 | A | 02-08-1986 | JP 1810047 | C | 27-12-1993 |
| | | | JP 5016413 | B | 04-03-1993 |
| EP 773020 | A | 14-05-1997 | IT RM950687 | A | 17-04-1997 |
| | | | CA 2187990 | A | 18-04-1997 |
| | | | JP 9165331 | A | 24-06-1997 |
| | | | US 5747536 | A | 05-05-1998 |
| US 3624162 | A | 30-11-1971 | BE 702721 | A | 16-02-1968 |
| | | | CH 487096 | A | 15-03-1970 |
| | | | DE 1593717 | A | 22-10-1970 |
| | | | FR 1534311 | A | |
| | | | GB 1167093 | A | 15-10-1969 |
| | | | NL 6711158 | A | 19-02-1968 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/01063

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/05 A61K31/70

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| P, X | CIOLINO, HENRY P. ET AL: "Resveratrol inhibits transcription of CYP1A1 in vitro by preventing activation of the aryl hydrocarbon receptor" CANCER RES. (1998), 58(24), 5707-5712 CODEN: CNREA8; ISSN: 0008-5472, XP002090260 le document en entier | 1-20 |
| P, X | WO 99 04747 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 4 février 1999 (1999-02-04) le document en entier | 1, 2, 5-10, 18 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 septembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/09/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01063

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| X | JANG, MEISHIANG ET AL: "Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes" SCIENCE (WASHINGTON, D. C.) (1997), 275(5297), 218-220 CODEN: SCIEAS; ISSN: 0036-8075, XP002083956 le document en entier ---- | 1,2, 5-10,19 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9409 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 94-071830 XP002090269 & JP 06 024967 A (YUSHIRO CO), 1 février 1994 (1994-02-01) abrégé ---- | 1,2, 5-10,19 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9517 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 95-128236 XP002090270 & JP 07 053359 A (KAO CORP), 28 février 1995 (1995-02-28) abrégé ---- | 1-11,14, 18,19 |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 011, 29 novembre 1996 (1996-11-29) & JP 08 175960 A (KAO CORP), 9 juillet 1996 (1996-07-09) abrégé ---- | 1-10,18 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9810 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 98-105073 XP002090271 & JP 09 328410 A (MITSUBA BOEKI KK), 22 décembre 1997 (1997-12-22) abrégé ---- | 1,2, 6-10,18 |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 9749 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 97-527396 XP002090272 & CN 1 127 070 A (HOU R), 24 juillet 1996 (1996-07-24) abrégé ----- -/-- | 1,2, 6-10,13, 19 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D- rinde Internationale No

PCT/FR 99/01063

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|----------------------------------|
| X | <p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8637 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 86-242358 XP002090273 & JP 61 171427 A (OSAKA YAKUHIIN KENKYUSHO KK), 2 août 1986 (1986-08-02) abrégé</p> | 1-10, 19 |
| X | <p>EP 0 773 020 A (SIGMA-TAU) 14 mai 1997 (1997-05-14) le document en entier</p> | 1, 2, 5-10, 14, 19 |
| X | <p>G.Y. SUN ET AL.: "Protective role of polyphenols against neurodegeneration" JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, vol. 70, no. s1, mars 1998 (1998-03), page s59 XP002090261 le document en entier</p> | 1, 2, 5-10, 14, 19 |
| X | <p>DRACZYNSKA-LUSIAK, BOZENA ET AL: "Oxidized lipoproteins may play a role in neuronal cell death in Alzheimer disease" MOL. CHEM. NEUROPATHOL. (1998), 33(2), 139-148 CODEN: MCHNEM; ISSN: 1044-7393, XP002090262 abrégé page 146, dernier alinéa -page 147</p> | 1, 2, 5-10, 14, 17, 19 |
| X | <p>DRACZYNSKA-LUSIAK, B. ET AL: "Oxidized lipoproteins activate NF-κB binding activity and apoptosis in PC12 cells" NEUROREPORT (1998), 9(3), 527-532 CODEN: NERPEZ; ISSN: 0959-4965, XP002090263 abrégé page 531, colonne de droite, dernier alinéa -page 532</p> | 1, 2, 5-10, 14, 15, 17, 19 |
| X | <p>KIMURA, YOSHIYUKI ET AL: "Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes" BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA (1985), 834(2), 275-8 CODEN: BBACAO; ISSN: 0006-3002, XP002090264 le document en entier</p> | 1-10, 14, 19 |
| X | <p>TSURUGA, TOMOKO ET AL: "Biologically active constituents of Melaleuca leucadendron: inhibitors of induced histamine release from rat mast cells" CHEM. PHARM. BULL. (1991), 39(12), 3276-8 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, XP002090265 le document en entier</p> | 1-10, 14, 19 |

-/--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dr. ...nde Internationale No

PLT/FR 99/01063

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | I.O. GODFROID: "L'éloge du vin ?" PRESSE MEDICALE, vol. 26, no. 40, 1997, pages 1971-1974, XP002090266 le document en entier ---- | 1,2, 5-10,13, 14,17,19 |
| X | US 3 624 162 A (SIEBER ROLF) 30 novembre 1971 (1971-11-30) le document en entier ---- | 1,4 |
| A | GEHM, BARRY D. ET AL: "Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor" PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A. (1997), 94(25), 14138-14143 CODEN: PNASA6;ISSN: 0027-8424, XP002090267 le document en entier ---- | 1-20 |
| A | MAZUMDER, ABHIJIT ET AL: "Effects of Tyrophostins, Protein Kinase Inhibitors, on Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase" BIOCHEMISTRY (1995), 34(46), 15111-22 CODEN: BICHAW;ISSN: 0006-2960, XP002090268 * composé AG1233 abrégé; tableaux 1,2 page 15118, colonne de droite, dernier alinéa -page 15119, colonne de gauche, dernier alinéa ----- | 1-20 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

emande internationale n°

PCT/FR 99/01063

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°s — se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n°s — se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications: elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-5 présentes ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés spécifiquement mentionnés dans la demande et dans les revendications 2 à 4.

De plus, le traitement d'affections "provoquées par l'exposition à des ligands arylhydrocarbures" n'étant pas une définition claire d'une maladie, la recherche a porté exclusivement sur l'idée générale de l'invention ainsi que sur les maladies mentionnées dans les revendications 11 à 18.

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète: 1-20

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document Internationale No

PCT/FR 99/01063

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|--|--|
| WO 9904747 A | 04-02-1999 | AU 8858498 A | 16-02-1999 |
| JP 6024967 A | 01-02-1994 | JP 2562092 B | 11-12-1996 |
| JP 7053359 A | 28-02-1995 | AUCUN | |
| JP 08175960 A | 09-07-1996 | AUCUN | |
| JP 9328410 A | 22-12-1997 | AUCUN | |
| CN 1127070 A | 24-07-1996 | AUCUN | |
| JP 61171427 A | 02-08-1986 | JP 1810047 C JP 5016413 B | 27-12-1993 04-03-1993 |
| EP 773020 A | 14-05-1997 | IT RM950687 A CA 2187990 A JP 9165331 A US 5747536 A | 17-04-1997 18-04-1997 24-06-1997 05-05-1998 |
| US 3624162 A | 30-11-1971 | BE 702721 A CH 487096 A DE 1593717 A FR 1534311 A GB 1167093 A NL 6711158 A | 16-02-1968 15-03-1970 22-10-1970 15-10-1969 19-02-1968 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

| | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 P 0 0 - 0 1 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 0 4 5 4 | 国際出願日 (日.月.年) 2 8 . 0 1 . 0 0 | 優先日 (日.月.年) 2 9 . 0 1 . 9 9 |
| 出願人(氏名又は名称) サンスター株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 6 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11, 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11, 19 に記載のものは、「治療による人体の処置方法」に該当する (PCT 規則 39.1 (iv))。
2. ☒ 請求の範囲 1-8, 10, 12-17 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
(特別ページを参照)
- ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページを参照)

- ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/05, A61P19/10, A61P9/12, A23L1/30, A61K31/075, A61K31/136, A61K31/155, A61K31/185, A61K31/192, A61K31/343, A61K31/70, A61K35/78, A61P19/08, A61P9/10, A23L1/302, A23L1/303, A23L1/304

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K, A61P, A23L

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| PX | WO, 99/556737, A1 (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM)) 11.11月.1999(11.11.99), 要約, クレーム(特にクレーム13)を参照 & FR, 2778337, A1 | 1-10 |
| PX | Calabrese, G. "Nonalcoholic compounds of wine. The phyto- estrogen resveratrol and moderate red wine consumption during menopause" Drugs under Experimental and Clinical Research, Vol.25, No.2/3, (1999), pp.111-114, 特に Summary を参照 | 1-10 |

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.04.00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之



4C

9360

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| PX | Zou, Jiangang et al, "Suppression of mitogenesis and regulation of cell cycle traverse by resveratrol in cultured smooth muscle cells" International Journal of Oncology, Vol.15, No.4, (1999), pp.647-651, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Mizutani, Kenichi et al, "Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells" Biochemical Biophysical Research Communication, Vol.253, No.3, (1998), pp.859-863, 文献全体 | 1-10 |
| X | Inamori, Yoshihiko et al, "The coronary vasodilatory and hypotensive effects of 3,3',4,5'-tetrahydroxystilbene and its derivatives" Yakugaku Zasshi, Vol.104, No.7, (1984), pp.819-821, 特に、Abstract, p.820, Table I. を参照 | 12-18 |
| X | Belguendouz, Leila et al, "Interaction of trans-resveratrol with plasma lipoproteins" Biochemical Pharmacology, Vol.55, No.6, (1998), pp.811-816, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Soleas, George J. et al, "Resveratrol: a molecule whose time has come? and gone?" Clin. Biochem., Vol.30, No.2, (1997), pp.91-113, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Goldberg, David M. et al, "Identification and assay of trihydroxystilbenes in wine and their biological properties" ACS Symp. Ser., Vol.661(Wine), (1997), pp.24-43, 特に Abstract を参照 | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.128, (1998) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Krisa, S. et al, "Production, isolation and biological activity of piceids (stilbenes) extracted from Vitis vinifera cell cultures" 要約番号317095, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, Vol.136, No.1-2-3-4, (1997), pp.7-18 を参照 | 12-18 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.129, (1998) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Jin, Dadi et al, "Polydatin protects against endotoxin shock in rats" 要約番号310626, Zhonghua Chuangshang Zazhi, Vol.14, No.2, (1998), pp.e20-e24 を参照 | 12-18 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | Chemical Abstracts, Vol. 76, (1972) (Columbus. Ohio. U.S.A.) Geratz, J. D. et al, "Inhibition of the amidase and kininogenase activities of pancreatic kallikrein by aromatic diamidines and an evaluation of diamidines for their in vivo use" 要約番号121647, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., Vol. 194, No. 2, (1971), pp. 359-370 を参照 | 12-18 |
| Y | Xu, G. et al, "Inhibition of protein kinase C by stilbenoids" Yaoxue Xuebao, Vol. 29, No. 11, (1994), pp. 818-822, Abstract, 第819頁 Table 1 を参照 Chemical Abstracts, Vol. 123, (1995) (Columbus. Ohio. U.S.A.) 要約番号78156 を参照 | 1-10, 12-18 |
| A | Lai, Zhong-Fang et al, "Effects of stilbene derivatives SITS and DIDS on development of intracellular acidosis during ischemia in isolated guinea pig ventricular papillary-muscle in vitro" Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 72, No. 2, (1996), pp. 161-174, Abstract を参照 | 12-18 |
| A | Wilson, Ted et al, "Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits" Life Sciences, Vol. 59, No. 1, (1996), PL15-PL21, Abstract を参照 | 12-18 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 I 欄の続き

請求の範囲 1, 12 に記載の一般式 (1) で表される化合物の「多量体」なるものには、具体的にどのような化合物までが含まれるのか不明瞭である。

なお、請求の範囲 1-8, 10, 12-17 に記載の組成物のうち、有効成分が上記「多量体」である場合については、明細書第 8 頁第 17-22 行に具体的に化合物名が記載されている化合物に基づいて国際調査を行った。

第 II 欄の続き

請求の範囲 1-10 に記載の組成物は、自体公知の化合物である一般式 (1) で表されるスチルベン及びその誘導体の、骨重量の減少を伴う疾患の予防・治療の用途に関するものである。

一方、請求の 12-18 に記載の組成物は、同スチルベン及びその誘導体の、高血圧症及び高血圧症に起因する疾患の予防・治療の用途に関するものである。

そして、骨重量の減少を伴う疾患の予防・治療と、高血圧症及び高血圧症に起因する疾患の予防・治療とは、共通の薬理学的機序に基づくものではない。

したがって、請求の範囲 1-10 に記載の発明と、請求の範囲 12-18 に記載の発明の間には、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係があるとは認められず、請求の範囲 1-10 に記載の発明と、請求の範囲 12-18 に記載の発明とは、単一の一般的発明概念を形成しない 2 つの発明であると認められる。

(PCT 規則 13.2)

THIS PAGE BLANK (USPTO)